

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002年12月5日 (05.12.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/096891 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 267/18, 413/04, 413/06, 413/14, A61K 31/553, A61P 1/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/05193
- (22) 国際出願日: 2002年5月29日 (29.05.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2001-161988 2001年5月30日 (30.05.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 坂田 勝利 (SAKATA, Katsutoshi) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県

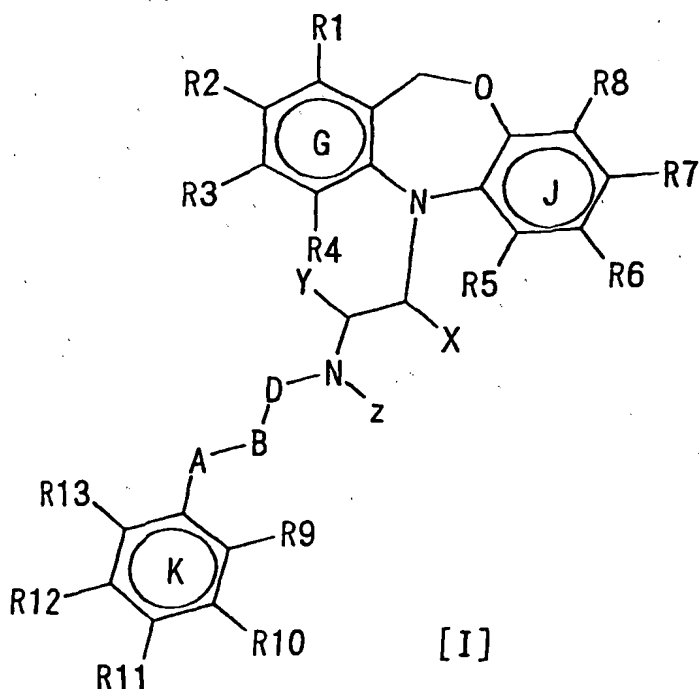
川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社 医薬研究所内 Kanagawa (JP). 辻 尚志 (TSUJI, Takashi) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県 川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社 医薬研究所内 Kanagawa (JP). 徳増 宗孝 (TOKUMASU, Munetaka) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県 川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社 医薬研究所内 Kanagawa (JP). 高橋 和義 (TAKAHASHI, Kazuyoshi) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県 川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社 医薬研究所内 Kanagawa (JP). 平澤 成郎 (HIRASAWA, Shigeo) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県 川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社 医薬研究所内 Kanagawa (JP). 江崎 純子 (EZAKI, Junko) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県 川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社 医薬研究所内 Kanagawa (JP).

- (74) 代理人: 中村 稔, 外 (NAKAMURA, Minoru et al.); 〒100-8355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: DIHYDRODIARYLOXAZEPINE DERIVATIVE AND MEDICINAL COMPOSITION CONTAINING THE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ジヒドロジアリールオキサゼピン誘導体及び該誘導体を含有する医薬組成物



[I]

(57) Abstract: A dihydrodiaryloxazepine derivative represented by the following formula [I] or an analogue thereof; and a medicinal composition containing either. These compounds are highly effective in alleviating functional digestive tract diseases. [I]

[続葉有]



(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

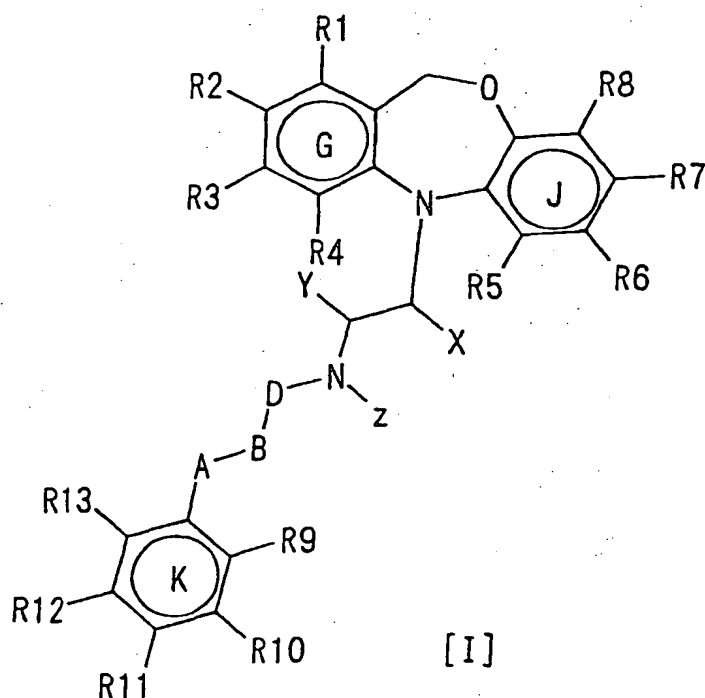
— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

下記式[1]で表されるジヒドロジアリールオキサゼピン誘導体又はその類縁体及びこれらを含む医薬組成物を提供する。これらの化合物は、優れた機能性消化管疾患改善作用を示す。



明細書

ジヒドロジアリールオキサゼピン誘導体及び該誘導体を含有する医薬組成物

発明の背景

本発明は、カルシウムチャネル拮抗作用を有し、機能性消化管疾患、特に過敏性腸症候群のような腸疾患の治療又は予防処置に有用な5, 11-ジヒドロジアリール〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物及びこれを有効成分とする医薬組成物に関する。

加えて、本発明は、新規な5, 11-ジヒドロジアリール〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体を供給するための重要な中間体に関する。

例えば、ヨーロッパ特許第0404359A1号には、5, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕チアゼピン誘導体が胃腸管に対して選択性を有するカルシウムチャネル拮抗薬として有用であると開示されている。又、クインら(Quinn, P. ら)、Brit. J. Pharmacol., 1994, 112(Suppl.), Abst. 573P 及びワリスら(Wallis, R.M. ら)、Brit. J. Pharmacol., 1994, 112(Suppl.), Abst. 574P には、上記誘導体の一種である(S)-5-〔〔1-(4-メトキシフェニル)エチル〕ピロリジン-2-イルメチル〕-5, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕チアゼピン マレイン酸塩が同様の効果を有することを開示している。しかしながら、これらの化合物は胃腸管に対する活性、選択性が十分とは言えず、かつ、口渇、散瞳等の副作用の一因となる抗コリン作用を有することが欠点の一つであった。また、国際特許第9733885A1号及び第9912925A1号には消化管運動不全の改善薬として5-(2-ピロジニルメチル)-5, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体が開示されている。更に国

際特許第0040570A1号には消化管運動不全の改善薬として5-アルキル-5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン誘導体が開示されている。しかるに、これらの化合物は胃腸管に対する活性、選択性がいまだ十分とは言えず、薬剤として供されるに至っていない。

近年、社会環境の複雑化に伴い、多くの人が過度のストレスにさらされるようになり、便秘異常や腹痛などを主症状とする過敏性腸症候群の患者が増加している。このような疾患の改善には、抗コリン薬、緩下薬、止瀉薬、整腸薬、粘膜麻痺薬、消化管運動機能調節薬、自律神経調節薬、漢方薬、抗不安薬、抗うつ薬、睡眠薬、抗精神病薬、セロトニン拮抗薬、セロトニン作動薬等が用いられている。しかしながら、これら薬剤は、臨床効果が不十分であり、また副作用の面から必ずしも満足できるものとは言い難い。従って、副作用を有さない優れた機能性消化管疾患改善作用を示す新しいタイプの薬剤開発が望まれている。

発明の開示

本発明は、優れた機能性消化管疾患改善作用を示す新規化合物を提供することを目的とする。

本発明は、又、該新規化合物を含有する医薬組成物を提供することを目的とする。

本発明は、又、該新規化合物を製造するための中間体を提供することを目的とする。

カルシウムチャネル拮抗薬は、平滑筋収縮抑制作用を有することから腸管の異常な収縮亢進に起因する疾患、例えば過敏性腸症候群のような腸疾患に有効であると考えられ、実際ニカルジピンやベラパミル等のカルシウムチャネル拮抗薬が過敏性腸症候群に有効であると報告されている [Am. J. Gastroenterol., 80, 317 (1985), Gut, 28, 1609 (1987), J. Clin. Psychiatry, 48, 388 (1987), Pharmacol.

Ther., 60, 121 (1993)]。しかしながら、カルシウムチャネル拮抗薬の主作用である心臓血管系への作用によりほとんど臨床に応用されていないのが現状である。このようなことから、機能性消化管疾患、特に過敏性腸症候群のような腸疾患の治療剤として、低毒性、即ち心臓血管系へ影響を及ぼさない腸管選択的なカルシウムチャネル拮抗薬の開発を目指し、鋭意研究を行った。その結果、5, 11-ジヒドロジアリール〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピンの1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9位のいずれか少なくとも一箇所にハロゲン基を導入すること及び/又は末端の芳香環上に特定の構造の環状アミノ基を導入することにより、腸管に対するカルシウム拮抗作用が向上し、血管に対するカルシウム拮抗作用との選択性も向上する事を見いだした。

すなわち下記一般式〔I〕で表される化合物が、腸管選択的なカルシウムチャネル拮抗活性を示し機能性消化管疾患改善薬として有効であることを見出し、本発明を完成するに至った。

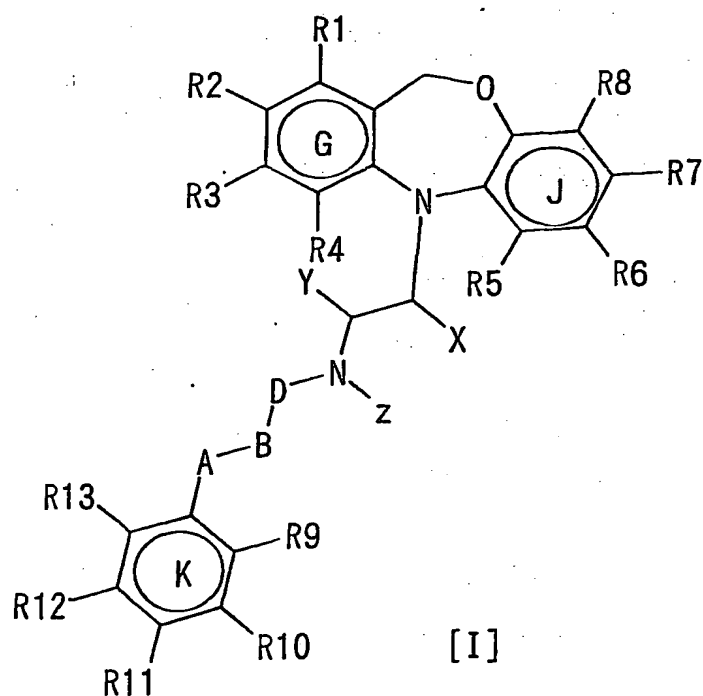
本発明の化合物は、消化管運動機能疾患を含む機能性消化管疾患、例えば、過敏性腸症候群、反芻症候群、球症候群、機能性胸焼症、食道起因性胸痛症、機能性胃腸障害、機能性嚥下困難症、機能性嘔吐、嚥下症、吞気症、機能性便秘、機能性腹部膨満、機能性腹痛症候群、機能性下痢、オッジ括約筋機能異常、胆嚢機能異常症、肛門挙筋症候群、機能性便失禁、骨盤底強調運動障害、消散性肛門痛、小児消化管機能障害（小児逆流症、小児反芻症候群、周期性嘔吐症候群、機能性胃腸障害、過敏性腸症候群、機能性腹痛、発作性腹痛、空気嚥下症、機能性下痢、小児排便困難症、機能性便秘、機能性便貯留、機能性非貯留型便失禁等）等の治療薬として有用であり、特に過敏性腸症候群の治療に有用である。

さらに、本発明の化合物は、機能性消化管疾患の類似の病態を伴う疾患（不安性障害（パニック障害および全般性不安障害）、身体表現性障害、解離性障害、気分障害などの神経症、過食症、神経性拒食症、睡眠障害、糖尿病性胃腸症等）、お

よび、腹部外科手術後の消化器症状にも有用である。

本化合物はこうした疾患の治療において、単独で用いる事もできるが、抗コリン薬、緩下薬、止瀉薬、整腸薬、粘膜麻痺薬、消化管運動機能調節薬、自律神経調節薬、漢方薬、抗不安薬、抗うつ薬、睡眠薬、抗精神病薬、セロトニン拮抗薬、セロトニン作動薬等の薬剤と併せて用いることもできる。又、本発明の化合物は薬理作用として優れるのみならず、代謝的に安定であることも期待される。

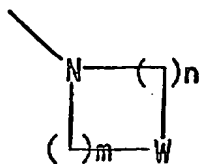
即ち、本発明は、下記一般式〔I〕で表される5，11-ジヒドロジアリール〔b，e〕〔1，4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩、それらの水和物又は溶媒和物及びこれを有効成分とする医薬組成物に関する。



〔式中、環G、J、Kはそれぞれベンゼン環または含窒素芳香環を表す。R¹～R⁸は同一でも異なってもよく、ハロゲン原子又は水素原子を表し、R⁹～R¹³

は同一でも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基又は低級アルキルアミノ基及びそれらの低級アシル体、低級ジアルキルアミノ基、環状アルキルアミノ基を表すか、又は R^9 と R^{10} 、若しくは R^{10} と R^{11} は一緒になって $-O(CH_2)_nO-$ 基(n は1、2又は3)を表す。 A は CH_2 、 $CHOH$ 、 CO 、又は O のいずれか、 B は CH_2 、 $CHOH$ 又は CO のいずれか、又は $A-B$ が $CH=CH$ を表し、 D は CH_2 、 CH_2-CH_2 又は $CH_2-CH_2-CH_2$ のいずれか、或いは $B-D$ が CH_2 を表す。 X と Z はお互いに結合して CH_2-CH_2 又は $CH_2-CH_2-CH_2$ のいずれかを表し、そのときに Y は水素原子を表す。或いは、 Y と Z はお互いに結合して $CH_2-CH_2-CH_2$ 又は $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$ のいずれかを表し、そのときに X は水素原子を表す。 X と Z 、及び Y と Z がいずれもお互いに結合しないとき X と Y は水素原子を表し、 Z は低級アルキル基を表す。

但し、 $R^9 \sim R^{13}$ のいずれかが式[E]で表される環状アミノ基である場合、 $R^1 \sim R^8$ はハロゲン原子又は水素原子のいずれでもよいが、 $R^9 \sim R^{13}$ のいずれもが式[E]で表される環状アミノ基でない場合には、 $R^1 \sim R^8$ のいずれか1つないし2つがハロゲン原子であり他は水素原子を表すものとする。

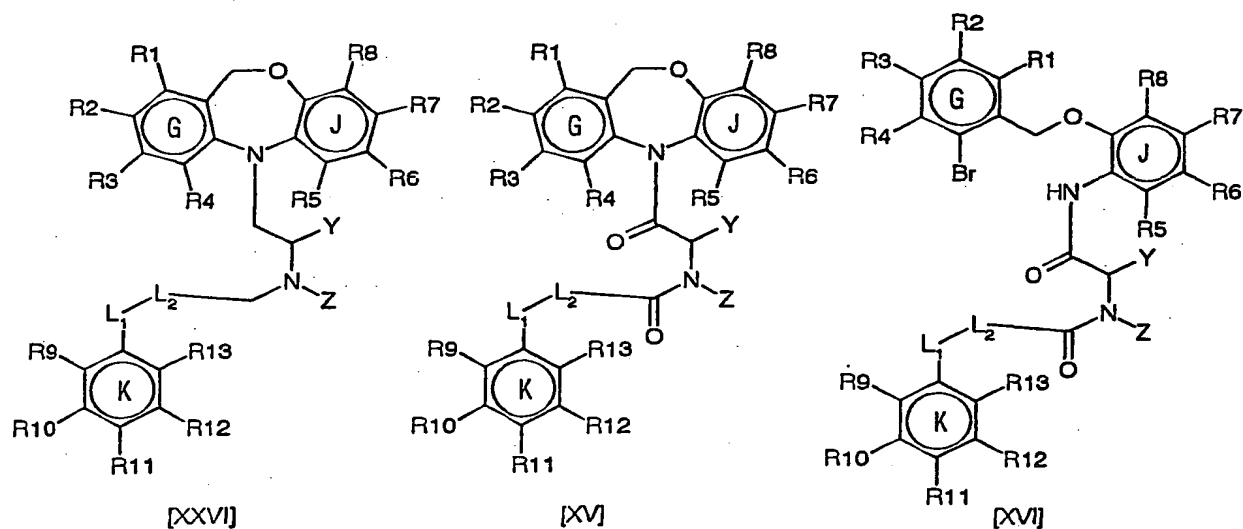


[E]

式中、 n 、 m は1又は2を表し、 W は炭素原子、低級アルキル基で置換されていてもよい窒素原子、酸素原子、硫黄原子を表す。]

又、この5, 11-ジヒドロジアリール〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体のうち一般式〔I〕にて、 X が水素原子を表し、 Y と Z がお互いに結合して C

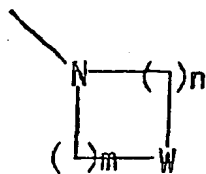
H₂-CH₂-CH₂又はCH₂-CH₂-CH₂-CH₂のいずれかを表すか、又はXとYが水素原子を表し、Zは低級アルキル基を表す化合物を一般式〔XXVI〕にて表記すると、この化合物〔XXVI〕については、対応する一般式〔XVI〕で表されるアミド誘導体若しくはその塩を分子内アリール化して一般式〔XV〕で表される5, 11-ジヒドロジアリール〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体若しくはその塩を得、さらにこれを還元することにより製造できることを本発明者らは見出した。即ち本発明は、一般式〔I〕で表される化合物のうち、一般式〔XXVI〕にて表記される化合物を製造するための重要中間体である一般式〔XV〕及び一般式〔XVI〕で表される化合物、その立体異性体及びその塩にも関する。



〔式中、環G、J、Kはそれぞれベンゼン環または含窒素芳香環を表す。R¹～R⁸は同一でも異なってもよく、ハロゲン原子又は水素原子を表し、R⁹～R¹³は同一でも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基又は低級アルキルアミノ基及びそれらの低級アシル体、低級ジアルキルアミノ基、環状アルキルアミノ基

を表すか、又は R^9 と R^{10} 、若しくは R^{10} と R^{11} は一緒になって $-O(CH_2)_nO-$ 基 (n は1、2又は3) を表す。 L_1 は CH_2 、 $CHOH$ 、 O のいずれか、 L_2 は CH_2 、 $CHOH$ 、 CH_2-CH_2 、 $CHOH-CH_2$ 、 $CH_2-CH_2-CH_2$ 、 $CHOH-CH_2-CH_2$ のいずれか、又は L_1 と L_2 で CH_2 、 $CHOH$ 、 $CH=CH$ を表す。 Y と Z はお互いに結合して $CH_2-CH_2-CH_2$ 又は $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$ を表すか、又は Y と Z はお互いに結合しないとき Y は水素原子を表し、 Z は低級アルキル基を表す。

但し、 $R^9 \sim R^{13}$ のいずれかが式〔E〕で表される環状アミノ基である場合、 $R^1 \sim R^8$ はハロゲン原子又は水素原子のいずれでもよいが、 $R^9 \sim R^{13}$ のいずれもが式〔E〕で表される環状アミノ基でない場合には、 $R^1 \sim R^8$ のいずれか1つないし2つがハロゲン原子であり他は水素原子を表すものとする。



〔E〕

〔式中、 n 、 m は1又は2を表し、 W は炭素原子、低級アルキル基で置換されていてもよい窒素原子、酸素原子、硫黄原子を表す。〕

発明を実施するための最良の形態

上記一般式〔I〕における環 G 、 J 、 K の含窒素芳香環としては6員環化合物が望ましく、例えばピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピリダジン環があげられる。但し、環 G 、 J において、オキサゼピン環上に芳香環窒素原子が存在する事はなく、また、 $R^1 \sim R^8$ のいずれかがハロゲン原子である場合、そのハロ

ゲン原子は芳香環窒素原子には結合しない。また環Kにおいて芳香環窒素原子は、Aとは結合せず、窒素原子上に置換基を持たない。

上記一般式〔I〕における環G、J、Kについては、(i)環G、Jがいずれもベンゼン環である場合、(ii)環G、Jのいずれか一方がピリジン環であり、他方がベンゼン環である場合、(iii)環Kがベンゼン環である上記(i)又は(ii)の場合、(iv)環Kがピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピリダジン環のいずれかである上記(i)又は(ii)の場合、又は(v)環G、J及びKがいずれもベンゼン環である場合が好ましい。一般式〔XV〕及び〔XVI〕においても同様である。

上記一般式における $R^1 \sim R^8$ のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等をあげることが出来るが、好ましくはフッ素原子又は塩素原子である。 $R^1 \sim R^8$ のうち、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 のいずれか1つがフッ素原子又は塩素原子であり、他が水素原子であることがより好ましい。 $R^9 \sim R^{13}$ のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子等、臭素原子等、低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基等の炭素数1～5の低級アルキル基、低級アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等の炭素数1～5の低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基としては、モノメチルアミノ基、モノエチルアミノ基、モノプロピルアミノ基等の炭素数1～5の低級アルキルアミノ基が挙げられる。アミノ基及びこれらの低級アルキルアミノ基の低級アシル体としてはホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ホルミルメチルアミノ基、ホルミルエチルアミノ基、ホルミルプロピルアミノ基、アセチルメチルアミノ基、アセチルエチルアミノ基、アセチルプロピルアミノ基、プロピオニルメチルアミノ基、プロピオニルエチルアミノ基、プロピオニルプロピルアミノ基等、炭素数1～3の脂肪酸アシル体が挙げられる。ジアルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基等の炭素数の合計が2～7の低級アルキルアミノ基、環状アルキルアミノ基としてはアゼチ

ジノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ホモピペリジノ基、ピペラジノ基、モルフォリノ基等の4から7員環アミノ基、 $-O(CH_2)_nO-$ 基としては、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基を挙げることができる。これらのうち、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子が好ましく、低級アルキル基としては、炭素数1～3の低級アルキル基が好ましい。低級アルコキシ基としては、炭素数1～3の低級アルコキシ基が好ましい。又、モノアルキルアミノ基としては炭素数1～3の低級アルキルアミノ基が好ましく、ジアルキルアミノ基としては、アルキル基の炭素数の合計が2～6のものが好ましい。環状アルキルアミノ基としては環の員数が4から6のものが好ましい。アミノ基又はこれらの低級アルキルアミノ基の低級アシル体のアシル基としてはホルミル基ないしアセチル基が好ましい。ここで $R^9 \sim R^{13}$ が同時に水素原子とならないのが好ましい。

上記一般式[I]においては、以下のものが好ましく、一般式[XV]及び[XVI]においても同様である。

- (i) XとZがお互いに結合して CH_2-CH_2 又は $CH_2-CH_2-CH_2$ を表し、Yが水素原子、
- (ii) YとZがお互いに結合して $CH_2-CH_2-CH_2$ 又は $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$ を表し、Xが水素原子、
- (iii) XとYが水素原子であり、Zが低級アルキル基、
- (iv) R^{10} 、 R^{11} のうちいずれか一つ、或いは双方がメトキシ基であるか、或いは R^{10} と R^{11} が一緒になってメチレンジオキシ基を表し、 R^9 及び R^{12} 、 R^{13} が水素原子、
- (v) R^{11} がメトキシ基であり、 R^9 、 R^{10} 及び R^{12} 、 R^{13} が水素原子、
- (vi) R^{10} 、 R^{11} のいずれか1つがアミノ基又は低級アルキルアミノ基及びそれらの低級アシル体、低級ジアルキルアミノ基、或いは環状アルキルアミノ基であり、

他が水素原子、

(vii) $R^1 \sim R^8$ のいずれもが水素原子、

(viii) $R^1 \sim R^8$ のいずれか1つがフッ素原子又は塩素原子であり、他が水素原子、

(ix) R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 のいずれか1つがフッ素原子又は塩素原子であり、他が水素原子、

(x) A、B-Dの双方が CH_2 、

(xi) Xの結合した炭素原子の絶対配置がR体、

(xii) Xの結合した炭素原子の絶対配置がS体、

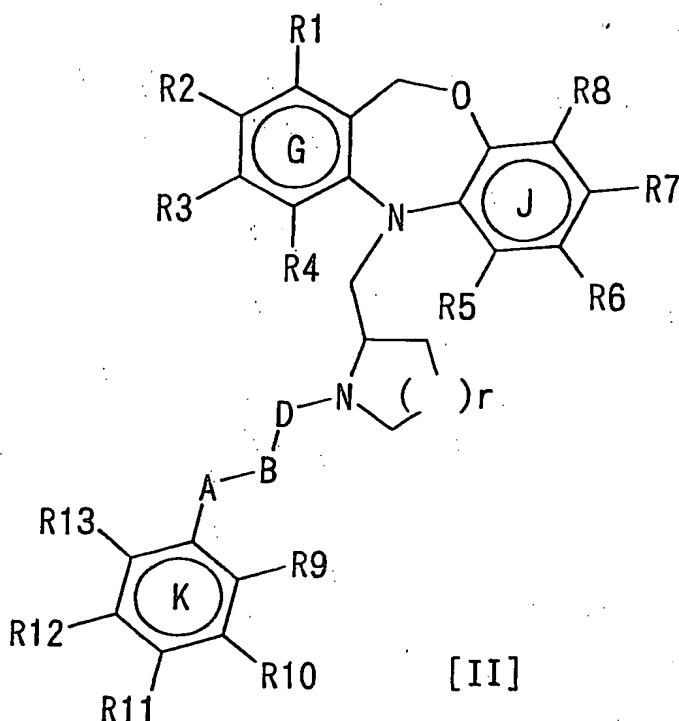
(xiii) Yの結合した炭素原子の絶対配置がR体、

(xiv) Yの結合した炭素原子の絶対配置がS体。

式[E]で表される環状アミノ基としては、アゼチジノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基等の窒素原子を1つ含む環状アミノ基、ピペラジノ基、モルフォリノ基など更に窒素原子や酸素原子などのヘテロ原子を含む環状アミノ基をあげることが出来るが、好ましくはピロリジノ基及びモルフォリノ基である。 $R^9 \sim R^{13}$ のうち、 R^{10} 、 R^{11} のいずれか1つが環状アミノ基であり、他が水素原子であることがより好ましい。

A-B-Dは CH_2-CH_2 、 $CO-CH_2$ 、 $CHOH-CH_2$ 、 $CHOH-CH_2-CH_2$ 、 $CH_2-CHOH-CH_2$ 、 $CH=CH-CH_2$ 、 $CO-CH_2-CH_2$ 、 $O-CH_2-CH_2$ 、 $CH_2-CO-CH_2$ 、又は $CH_2-CH_2-CH_2$ のいずれかが好ましい。

本発明では、これらのうち、好ましい化合物は、例えば下記の式〔II〕で表される化合物である。但し、式中、芳香環G、J、K、 $R^1 \sim R^{13}$ 、A、B、Dは式〔I〕と同じものを表し、rは1または2を表す。



〔II〕で表される化合物としては、例えば、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-メトキシフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-アミノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-アミノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メチルアミノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-メチルアミノフェネ

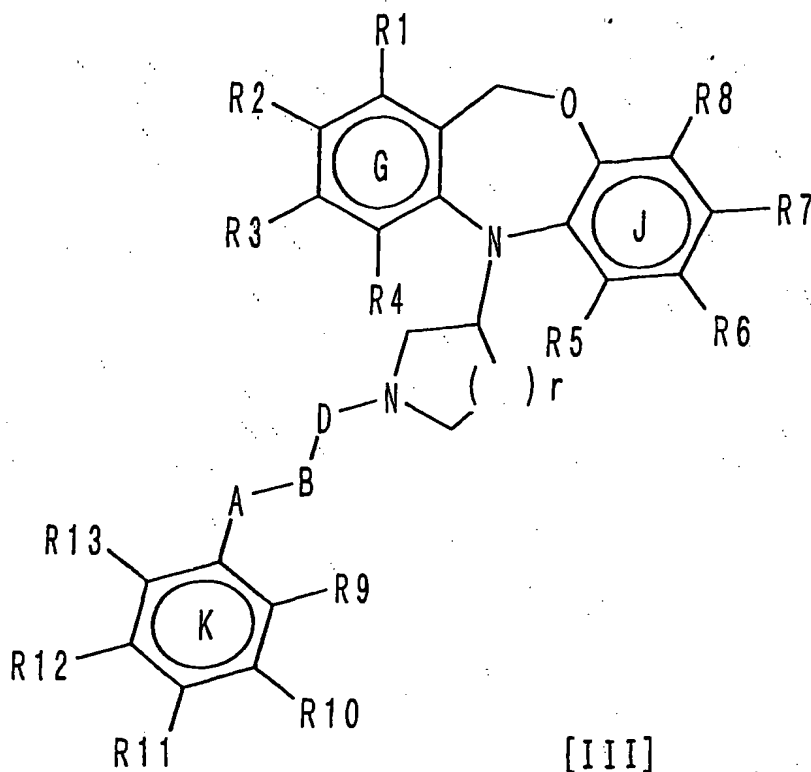
チル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、
2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5- [1- (4-ジメチルアミノフェネチ
ル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、
2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5- [1- (3-ジメチルアミノフェネチ
ル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、
2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5- [1- (4-ピロリジノフェネチル)
ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-
フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5- [1- (3-ピロリジノフェネチル) ピロ
リジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フル
オロ-5, 11-ジヒドロ-5- [1- (4-モルフォリノフェネチル) ピロリ
ジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオ
ロ-5, 11-ジヒドロ-5- [1- (3-モルフォリノフェネチル) ピロリジ
ン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ
-5, 11-ジヒドロ-5- [1- (4-フロロフェネチル) ピロリジン-2-
イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 1
1-ジヒドロ-5- [1- (3-フロロフェネチル) ピロリジン-2-イルメチ
ル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒ
ドロ-5- [1- (4-アセチルアミノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチ
ル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒ
ドロ-5- [1- (3-アセチルアミノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチ
ル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒド
ロ-5- [1- (4-メトキシフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベ
ンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-
[1- (3-メトキシフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b,
e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5- [1- (3,

4-メチレンジオキシフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-アミノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-アミノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メチルアミノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-メチルアミノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-ジメチルアミノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-モルフォリノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-モルフォリノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-フロロフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-フロロフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-アセチルア

ミノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-アセチルアミノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピペリジノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピペリジノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-モルフォリノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-モルフォリノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン及びそれらのハロゲン置換位置異性体、薬理学的に許容されるこれらの塩又は水和物、溶媒和物が挙げられる。

なお本発明化合物〔II〕は、1個又はそれ以上の不斉炭素原子を有しており、光学異性体が存在し得る。これらの光学異性体、それらの任意の混合物あるいはラセミ体は本発明の化合物に包含される。このうち、ジヒドロジベンゾオキサゼピン環にメチレンを介して結合したピロリジン環ないしピペリジン環の2位の立体配置がR体であることが好ましい。

また他に好ましい化合物は、例えば下記の式〔III〕で表される化合物である。



但し、式中、芳香環G、J、K、 $R^1 \sim R^{13}$ 、A、B、Dは式〔I〕と同じものを表し、rは1または2を表す。式〔III〕で表される化合物としては、例えば、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-メトキシフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-アミノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-アミノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メチルア

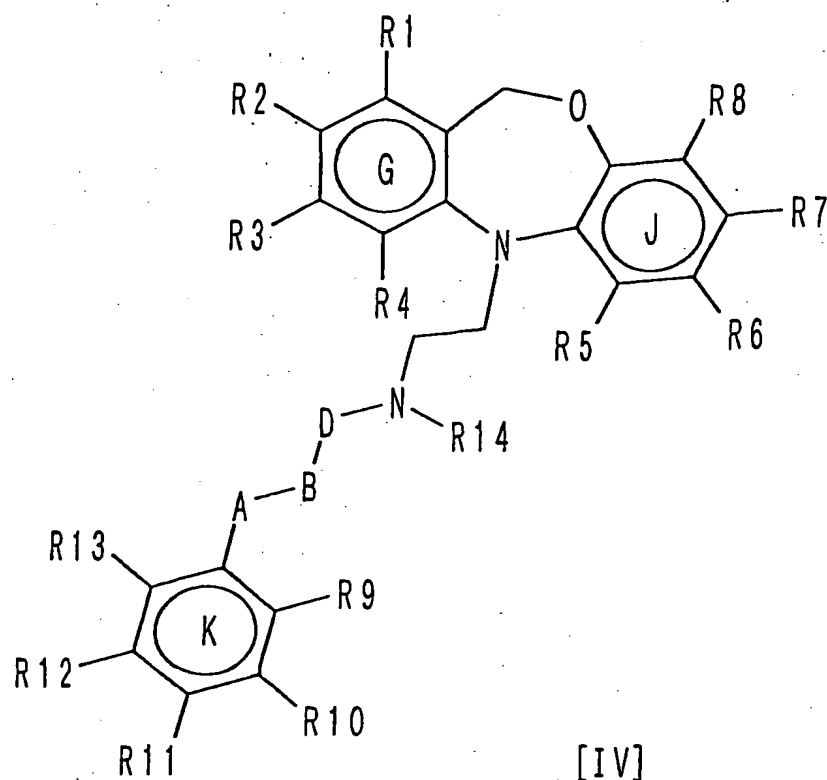
ミノフェネチル) ピロリジン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼ
ピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-メチルアミノフェ
ネチル) ピロリジン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2
-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)
ピロリジン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオ
ロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-ジメチルアミノフェネチル) ピロリ
ジン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5,
11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル) ピロリジン-3-イ
ル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒ
ドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェネチル) ピロリジン-3-イル] ジベン
ゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-
[1-(4-モルフォリノフェネチル) ピロリジン-3-イル] ジベンゾ [b,
e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3
-モルフォリノフェネチル) ピロリジン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4]
オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-フロロフ
ェネチル) ピロリジン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、
2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-フロロフェネチル) ピロ
リジン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-
5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-アセチルアミノフェネチル) ピロリジン
-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 1
1-ジヒドロ-5-[1-(3-アセチルアミノフェネチル) ピロリジン-3-
イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒ
ドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル) ピロリジン-3-イル] ジベンゾ
[b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1
-(3-メトキシフェネチル) ピロリジン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1,

4) オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-アミノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-アミノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メチルアミノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-メチルアミノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-ジメチルアミノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-モルフォリノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-モルフォリノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-フロロフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-フロロフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-アセチルアミノフ

エネチル) ピロリジン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、
3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-アセチルアミノフェネチル)
ピロリジン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、5, 11-
ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル) ピロリジン-3-イル] ジ
ベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3
-ピロリジノフェネチル) ピロリジン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4]
オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピベリジノフェネチル)
ピロリジン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、5, 11-
ジヒドロ-5-[1-(3-ピベリジノフェネチル) ピロリジン-3-イル] ジ
ベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4
-モルフォリノフェネチル) ピロリジン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4]
オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-モルフォリノフェネチル)
ピロリジン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン及びそれらの
ハロゲン置換位置異性体、薬理学的に許容されるこれらの塩又は水和物、溶媒和
物が挙げられる。

なお本発明化合物 [III] は、1個又はそれ以上の不斉炭素原子を有しており、
光学異性体が存在し得る。これらの光学異性体、それらの任意の混合物あるいは
ラセミ体は本発明の化合物に包含される。このうち、ジヒドロジベンゾオキサゼ
ピン環に結合したピロリジン環ないしピベリジン環の2位の立体配置がR体であ
ることが好ましい。

また他に好ましい化合物は、例えば下記の式 [IV] で表される化合物である。
但し、式中、芳香環G、J、K、 $R^1 \sim R^{13}$ 、A、B、Dは式 [I] と同じものを表
し、 R^{14} は炭素数1～3の低級アルキル基を表す。



式〔IV〕で表される化合物としては、例えば、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-{2-[N-(4-メトキシフェネチル)-N-メチル]アミノエチル}ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-{2-[N-(3-メトキシフェネチル)-N-メチル]アミノエチル}ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-{2-[N-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル)-N-メチル]アミノエチル}ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-{2-[N-(4-アミノフェネチル)-N-メチル]アミノエチル}ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-{2-[N-(3-アミノフェネチル)-N-メチル]アミノエチル}ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11

ージヒドロ−5−{2−[N−(4−メチルアミノフェネチル)−N−メチル]アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2−フルオロ−5, 11−ジヒドロ−5−{2−[N−(3−メチルアミノフェネチル)−N−メチル]アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2−フルオロ−5, 11−ジヒドロ−5−{2−[N−(4−ジメチルアミノフェネチル)−N−メチル]アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2−フルオロ−5, 11−ジヒドロ−5−{2−[N−(3−ジメチルアミノフェネチル)−N−メチル]アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2−フルオロ−5, 11−ジヒドロ−5−{2−[N−(4−ピロリジノフェネチル)−N−メチル]アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2−フルオロ−5, 11−ジヒドロ−5−{2−[N−(3−ピロリジノフェネチル)−N−メチル]アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2−フルオロ−5, 11−ジヒドロ−5−{2−[N−(4−モルフォリノフェネチル)−N−メチル]アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2−フルオロ−5, 11−ジヒドロ−5−{2−[N−(3−モルフォリノフェネチル)−N−メチル]アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2−フルオロ−5, 11−ジヒドロ−5−{2−[N−(4−フロロフェネチル)−N−メチル]アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2−フルオロ−5, 11−ジヒドロ−5−{2−[N−(3−フロロフェネチル)−N−メチル]アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2−フルオロ−5, 11−ジヒドロ−5−{2−[N−(4−アセチルアミノフェネチル)−N−メチル]アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2−フルオロ−5, 11−ジヒドロ−5−{2−[N−(3−アセチルアミノフェネチル)−N−メチル]アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3−クロロ−5, 11−ジヒドロ−5−{2−[N−(4−メトキシフェ

ネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (3-メトキシフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (3, 4-メチレンジオキシフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (4-アミノフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (3-アミノフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (4-メチルアミノフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (3-メチルアミノフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (4-ジメチルアミノフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (3-ジメチルアミノフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (4-ピロリジノフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (3-ピロリジノフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (4-モルフォリノフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (3-モルフォリノフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オ

キサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-{2-[N-(4-フロロフェネチル)-N-メチル]アミノエチル}ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-{2-[N-(3-フロロフェネチル)-N-メチル]アミノエチル}ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-{2-[N-(4-アセチルアミノフェネチル)-N-メチル]アミノエチル}ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-{2-[N-(3-アセチルアミノフェネチル)-N-メチル]アミノエチル}ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5-{2-[N-メチル-N-(4-ピロリジノフェネチル)]アミノエチル}ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5-{2-[N-メチル-N-(3-ピロリジノフェネチル)]アミノエチル}ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5-{2-[N-メチル-N-(4-ピペリジノフェネチル)]アミノエチル}ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5-{2-[N-メチル-N-(3-ピペリジノフェネチル)]アミノエチル}ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5-{2-[N-メチル-N-(4-モルフォリノフェネチル)]アミノエチル}ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5-{2-[N-メチル-N-(3-モルフォリノフェネチル)]アミノエチル}ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン及びそれらのハロゲン置換位置異性体、薬理学的に許容されるこれらの塩又は水和物、溶媒和物が挙げられる。

本発明では、(i) $R^9 \sim R^{13}$ のいずれか1つが式[E]で表される環状アミノ基であり、他が水素原子であり、 $R^1 \sim R^8$ のいずれもが水素原子である式[I]の誘導体、(ii) $R^9 \sim R^{13}$ のいずれか1つが式[E]で表される環状アミノ基であり、他が水素原子であり、 $R^1 \sim R^8$ の1つ又は2つがフッ素原子又は塩素原子であり、

他が水素原子である式[I]の誘導体、(iii) $R^9 \sim R^{13}$ のいずれもが式[E]で表される環状アミノ基以外の基を表し、 $R^1 \sim R^8$ の1つ又は2つがフッ素原子又は塩素原子であり、他が水素原子である式[I]の誘導体が好ましい。

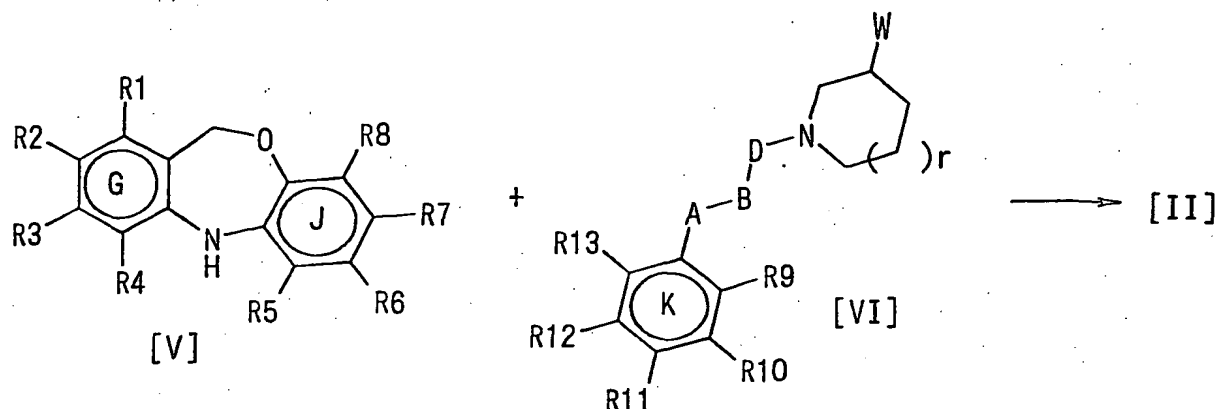
上記一般式〔XV〕及び〔XVI〕においては、(i) $R^1 \sim R^8$ は同一でも異なってもよく、フッ素原子、塩素原子又は水素原子を表し、 $L_1 - L_2$ が CH_2 又は $CH_2 - CH_2$ を表し、YとZはお互いに結合して $CH_2 - CH_2 - CH_2$ 又は $CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2$ を表すか、及び/又は(ii) $R^9 \sim R^{13}$ は同一でも異なってもよく、水素原子、アミノ基又は低級アルキルアミノ基及びそれらの低級アシル体、低級ジアルキルアミノ基、環状アルキルアミノ基を表すのが好ましい。

具体的には、(R) - {〔2 - (3 - クロロ - 5, 11 - ジヒドロジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン - 5 - カルボニル) ピロリジン〕 - 1 - イル} - 2 - (4 - ジメチルアミノフェニル) エタノン、(R) - 1 - {〔(4 - ジメチルアミノフェニル) アセチル〕ピロリジン - 2 - カルボン酸〔2 - (2 - ブロモ - 4 - クロロベンジルオキシ) フェニル〕アミド、(R) - {〔2 - (2 - フルオロ - 5, 11 - ジヒドロジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン - 5 - カルボニル) ピロリジン〕 - 1 - イル} - 2 - (4 - ピロリジノフェニル) エタノン、(R) - 1 - {〔(4 - ピロリジノフェニル) アセチル〕ピロリジン - 2 - カルボン酸〔2 - (2 - ブロモ - 5 - フルオロベンジルオキシ) フェニル〕アミド、これらの立体異性体及び塩が好ましい。

本発明化合物〔I〕の薬理学的に許容される塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩等の鉱酸塩（無機塩）や酢酸塩、乳酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、アスパラギン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩を挙げることができる。

本発明化合物〔I〕のうち式〔II〕で表される化合物は、例えば、例えば、国

際特許第 9 7 3 3 8 8 5 A 1 号に開示されている方法に従い、下記の方法（反応式 1）によって製造できる。



<反応式 1>

〔式中、芳香環 G、J、K、R¹～R¹³、A、B、D は式〔I〕と同じであり、r は 1 または 2 を表し、W は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子を表す。〕

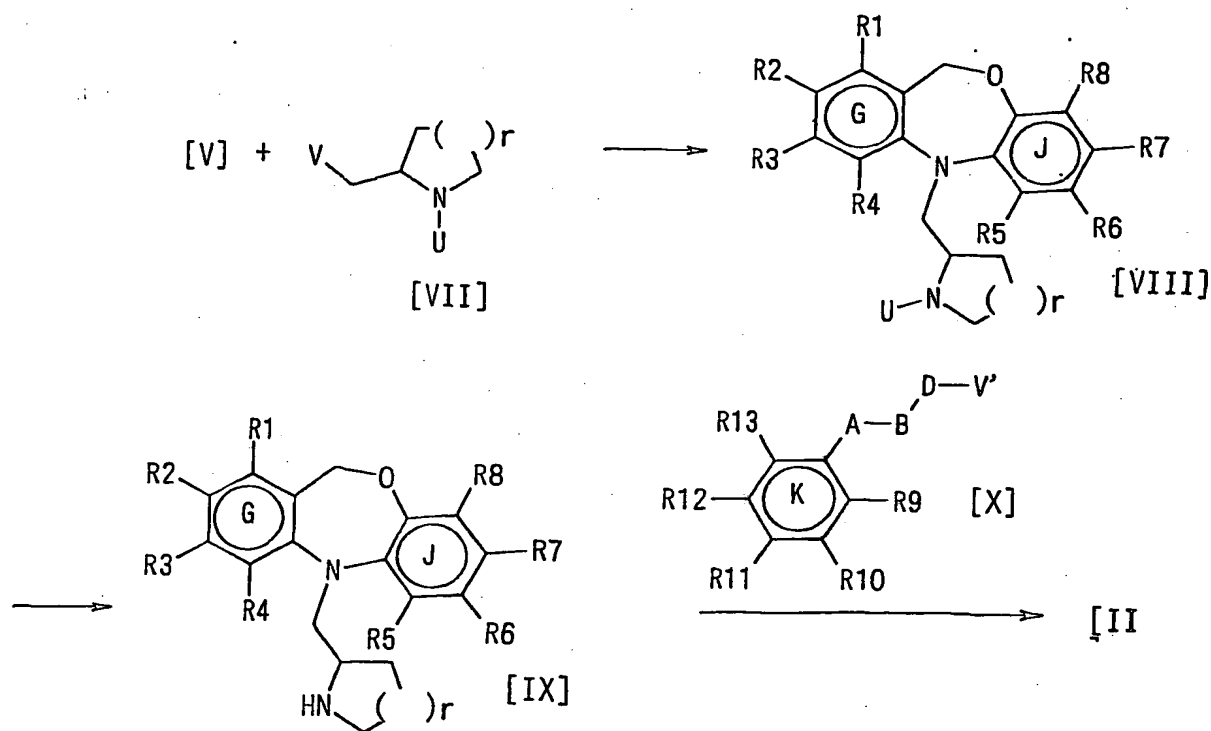
化合物〔V〕を、溶媒中塩基の存在下、上記一般式〔VI〕で表される化合物と反応させることにより、本発明化合物〔II〕を製造することができる。上記反応における反応溶媒としては、ジメチルスルホキシド、N，N-ジメチルホルムアミド等のアミド類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1，2-ジメトキシエタン等のエーテル類、アセトニトリル、トルエン、キシレン、ベンゼン等が好適に使用できる。前記塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、n-ブチルリチウム、ナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシドなどを挙げることができる。反応温度は、通常 0℃～150℃、好適には室温～100℃の範囲で行われる。反応時間は、反応温度あるいは溶媒の種類によって異なるが、通常 1～50 時間である。化合物〔VI〕及び塩基の使用量は、化合物〔V〕の使用量

に対して、それぞれ0.5～5モル当量、好ましくは0.8～2モル当量である。

なお、前記反応の原料に用いた化合物〔V〕は、公知の方法〔J. Med. Chem., 7, 609 (1964)〕により製造できる。

また、上記一般式〔VI〕で表されるハロゲン化物は、ヨーロッパ特許第0404359A1号に開示されている方法に準じて、プロリン、ホモプロリンを原料として、これらを還元して得られるアルコールをN-アルキル化し、次いで水酸基をメタンスルホニルクロリド、トシルクロリド等を用いてハロゲン化する事により、環拡大を伴って製造することが出来る。

又、本発明化合物〔II〕は、国際特許第9912925A1号に開示されている方法に従い、下記の方法（反応式2）によっても製造できる。



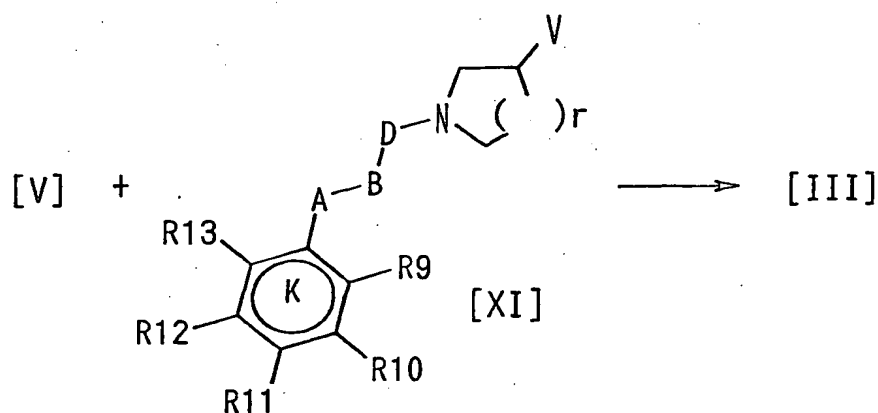
<反応式2>

〔式中、芳香環G、J、K、R¹～R¹³、A、B、Dは前記と同じであり、rは

1または2を表し、V及びV'は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トシルオキシ基、メシルオキシ基などの脱離基を表し、Uはt-ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、トシル基などアミノ基の保護基を表す。]

化合物〔V〕を、塩基存在下、上記一般式〔VII〕で表されるN-*t*-ブトキシカルボニル-2-ピペリジルメチルトシレート等を滴下して反応させ、一般式〔VIII〕の化合物を調製し、ついで脱保護して一般式〔IX〕の化合物を得、これに一般式〔X〕の化合物を塩基存在下で反応させることにより、本発明化合物〔II〕を製造することができる。〔V〕から〔VIII〕及び、〔IX〕から〔II〕への反応溶媒、塩基としては、上記反応式1におけるのと同じものを使用することができる。

本発明化合物〔I〕のうち式〔III〕で表される化合物は、例えば、国際特許第0040570A1号に開示されている方法に従い、下記の方法(反応式3)によって製造できる。



＜反応式3＞

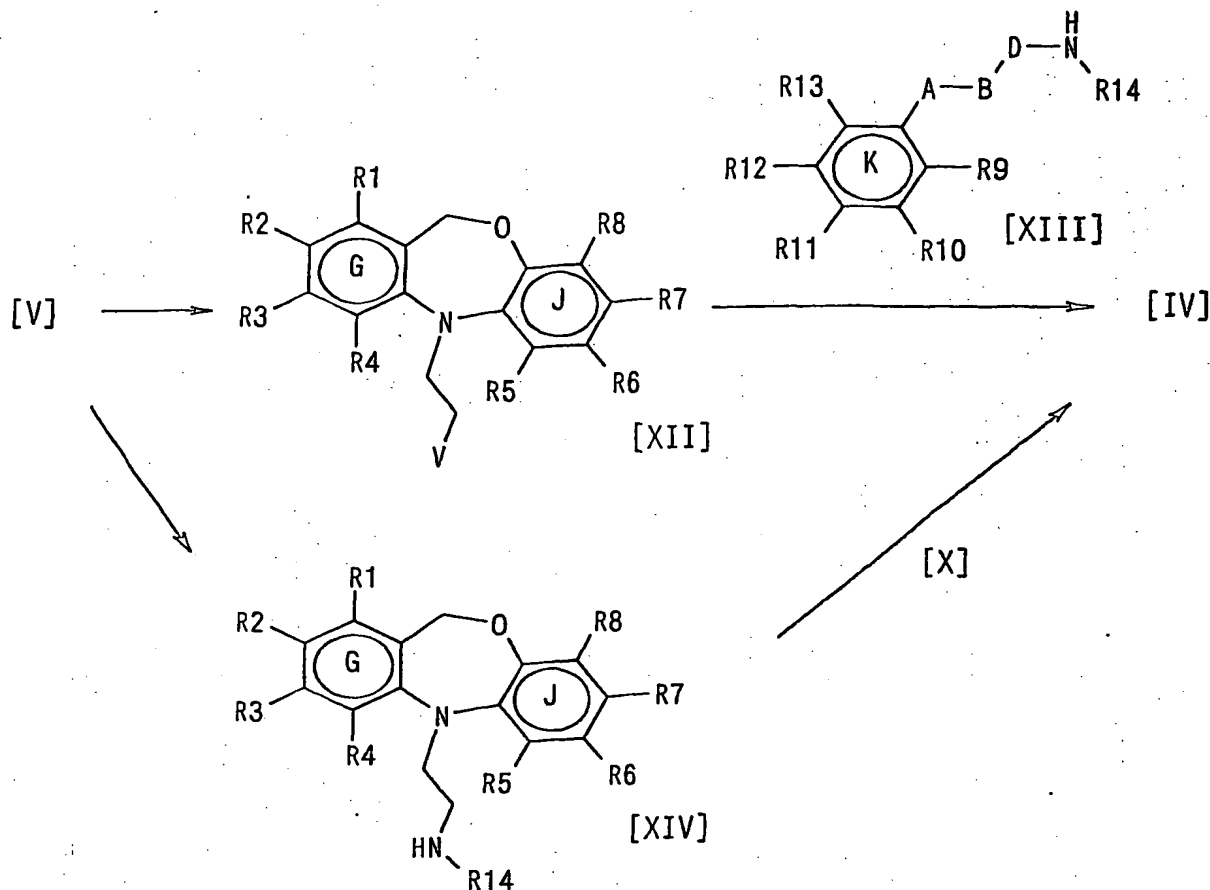
〔式中、芳香環 K、 $R^9 \sim R^{13}$ 、A、B、D、V及びrは反応式2と同じものを表す。〕

化合物〔V〕を、溶媒中塩基の存在下、上記一般式〔XI〕で表される化合物と反応させることにより、本発明化合物〔III〕を製造することができる。上記反応における反応溶媒としては、ジメチルスルホキシド、N，N-ジメチルホルムアミ

ド等のアミド類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、アセトニトリル、トルエン、キシレン、ベンゼン等が好適に使用できる。前記塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、*n*-ブチルリチウム、ナトリウムメトキシド、カリウム*t*-ブトキシドなどを挙げるができる。反応温度は、通常 0°C~150°C、好適には室温~100°Cの範囲で行われる。反応時間は、反応温度あるいは溶媒の種類によって異なるが、通常1~50時間である。化合物(XI)及び塩基の使用量は、化合物[V]の使用量に対して、それぞれ0.5~10モル当量、好ましくは0.8~5モル当量である。

尚、上記一般式(XI)で表される化合物は、3-ヒドロキシピロリジン、3-ヒドロキシピペリジンをN-アルキル化した後に、オキシ塩化リン、塩化チオニル、トシルクロリド、メタンスルフォニルクロリド等を作用させることにより得ることができる。

本発明化合物[I]のうち式(IV)で表される化合物は、例えば、例えば、国際特許第0040570A1号に開示されている方法に従い、下記の方法(反応式4)によって製造できる。



〈反応式 4〉

〔式中、芳香環G、J、K、R¹～R¹³、A、B、D及びVは前記と同じであり、R¹⁴は低級アルキル基を表す。〕

すなわち、化合物〔V〕を上記一般式〔XII〕で表される化合物に導き、一般式〔XIII〕の化合物と塩基存在下、反応させる。ここで本反応における反応溶媒としては、ジメチルスルホキシド、N，N-ジメチルホルムアミド等のアミド類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1，2-ジメトキシエタン等のエーテル類、アセトニトリル、トルエン、キシレン、ベンゼン等が好適に使用できる。前記塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、n-ブチルリチウム、ナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシドなどを挙げることができる。反応温度は、通常0℃～150℃、好適には室温～100℃の範囲で行われる。反

応時間は、反応温度あるいは溶媒の種類によって異なるが、通常1～50時間である。塩基の使用量は、化合物〔XII〕に対して、等モル以上、好ましくは1～5倍モルであり、化合物〔XII〕と〔XIII〕の量比は0.5～2倍モル、好ましくは0.7倍から1.5倍である。

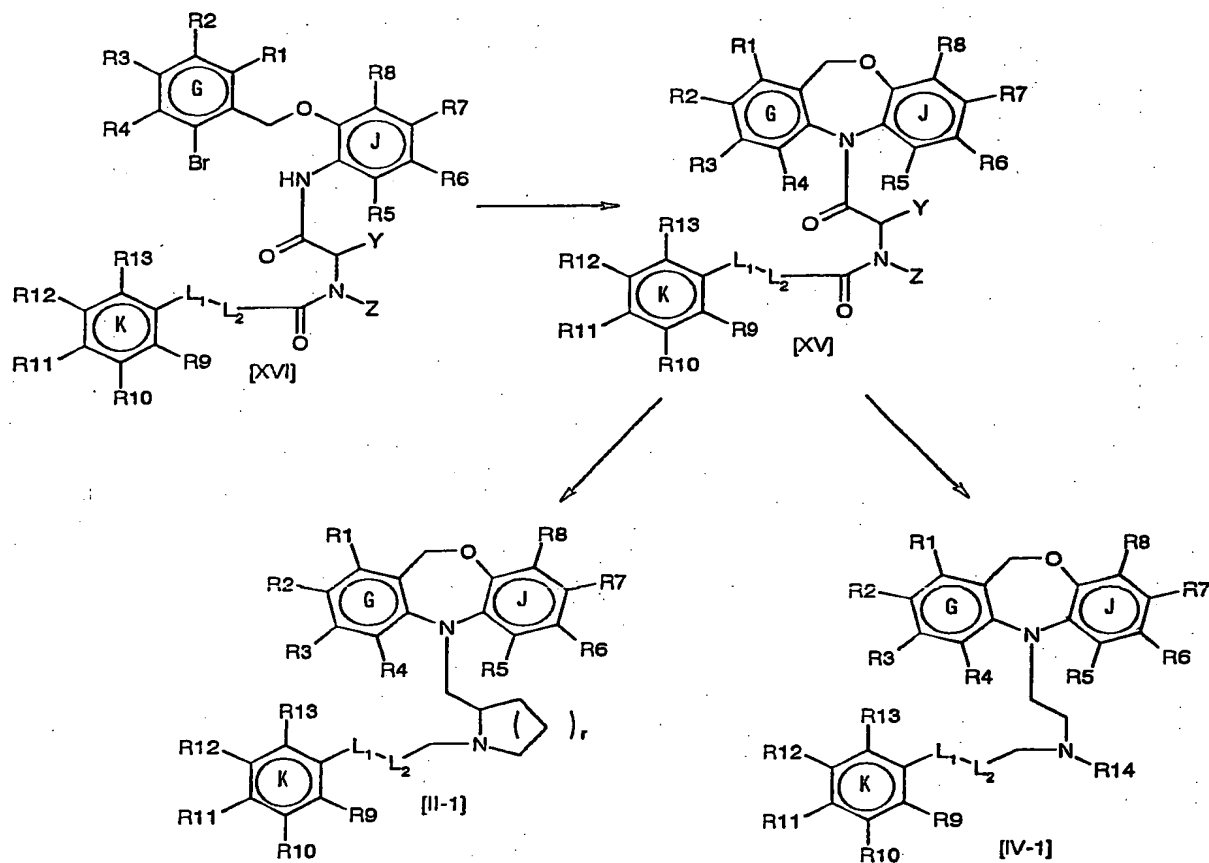
或いは、化合物〔V〕を上記一般式〔XIV〕で表される化合物に導き、ついで化合物〔X〕と塩基存在下、縮合させて本発明化合物〔IV〕を製造することができる。縮合反応における反応溶媒、塩基としては上記反応と同一の物を用いることができ、反応温度、反応時間に関しても同様である。塩基の使用量は、化合物〔XIV〕に対して、等モル以上、好ましくは1～5倍モルであり、化合物〔XIV〕と〔X〕の量比は0.5～2倍モル、好ましくは0.7倍から1.5倍である。

化合物〔XII〕は化合物〔V〕を α -ハロ酢酸エステルでアルキル化した後に還元してアルコールとし、更にその水酸基を脱離基に変換するか、或いは水酸基を保護した2-ハロエタノールによって化合物〔V〕をアルキル化し、脱保護後にその水酸基を脱離基に変換する等、既知の方法を組み合わせることにより容易の製造できる。また、化合物〔XIII〕は国際特許第0040570A1号に開示されているように、対応するハロゲン化物による1級アミンのアルキル化反応、対応するアルデヒドによる1級アミンの還元アルキル化反応、対応するカルボン酸によりアミンをアシル化した後に還元する等、種々の公知の方法により容易に製造できる。

化合物〔XIV〕は国際特許第0040570A1号に開示されているように、化合物〔V〕をハロ酢酸エステルでアルキル化した後に、アミド化して還元する等、種々の公知の方法により容易に製造できる。

又、上に示した以外に、本発明化合物〔I〕のうち式〔II〕または式〔IV〕で表される化合物は、国際特許第0117980A1号に記載の方法と類似の方法により、下記式〔XVI〕および式〔XV〕で表される化合物を経由して製造できる。即

ち式〔II〕で表される化合物を式〔II-1〕、式〔IV〕で表される化合物を式〔IV-1〕で表記すると、これらは反応式5に従い、式〔XVI〕で表される化合物を分子内アリール化して式〔XV〕で表される化合物へと導き、続いてこれを還元することで、それぞれに対応する中間体から得られる。



<反応式5>

〔式中、芳香環G、J、K、R¹~R¹⁴、L₁、L₂は式〔XV〕と同じであり、rは1または2を表し、YとZはお互いに結合してCH₂-CH₂-CH₂又はCH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂を表すか、又はYとZはお互いに結合しないときYは水素原子を表し、Zは低級アルキル基を表す。〕

ここで本還元反応における反応溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、ジ

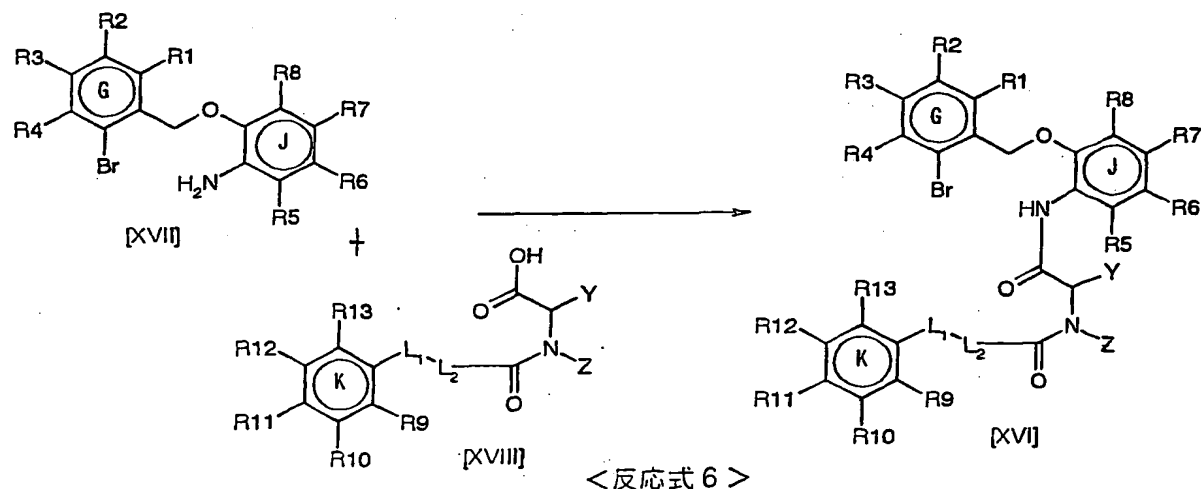
オキサン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類があげられる。又、溶媒には、ベンゼン、トルエン、キシレン等が0~50%含まれていてもよい。還元試剤としては、例えば、ジボラン、ボランアンモニア錯体、ボラン-tert-ブチルアミン錯体、ボラン-N, N-ジエチルアニリン錯体、ボラン-N, N-ジイソプロピルエチルアミン錯体、ボランジメチルアミン錯体、ボラン-4-(ジメチルアミノ)ピリジン錯体、ボランジフェニルホスフィン錯体、ボラン-4-エチルモルホリン錯体、ボラン-2, 6-ルチジン錯体、ボラン-4-メチルモルホリン錯体、ボランジメチルスルフィド錯体、ボランモルホリン錯体、ボラン-1, 4-オキサチアン錯体、ボラン-4-フェニルモルホリン錯体、ボランピリジン錯体、ボラントラヒドロフラン錯体、ボラントリブチルホスフィン錯体、ボラントリエチルアミン錯体、ボラントリメチルアミン錯体、ボラントリフェニルホスフィン錯体等のボラン化合物、水素化アルミニウムリチウムや、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等の金属水素化物ないしこれらのアルキル、アルコキシないしアシル置換体が挙げられる。若しくはこれらの金属水素化物に酸などを加えることにより反応容器内に還元試剤を調製してもよい。ここで用いられる酸類としては、例えば、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などのブレンステッド酸、三フッ化ホウ素、三塩化ホウ素、三塩化アルミニウムなどのルイス酸およびその錯体などがあげられる。これらの還元試剤のうち、例えば、ジボラン、ボラントラヒドロフラン錯体などを使用する方法、若しくは水素化ホウ素ナトリウムにメタンスルホン酸、三フッ化ホウ素およびその錯体などを加えることにより反応容器内に還元試剤を調製する方法が好適に使用できる。反応温度は、溶媒の沸点にもよるが、通常5℃~100℃、好適には30℃~60℃の範囲で行なわれる。反応時間は、還元試剤の種類、反応温度あるいは溶媒の種類によって異なるが、通常4~70時間である。

還元試剤の使用量は、還元試剤の種類によっても異なるが、発生しうるヒドリドの量が4倍モル以上、好ましくは7倍モル以上である。反応で得られた化合物〔II-1〕ないし化合物〔IV-1〕は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーないし晶析などにより精製することができる。又、化合物〔II-1〕ないし化合物〔IV-1〕は、適当な酸との塩の形態で晶析を行ない、取得してもよい。ここで適当な酸との塩とは、例えば、塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等の鉱酸塩（無機塩）や酢酸塩、乳酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、アスパラギン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩を挙げることができる。

前記還元反応の原料に用いた化合物〔XV〕は、化合物〔XVI〕を塩基存在下、金属触媒により分子内アリール化することにより製造できる。ここで本反応における反応溶媒としては、例えば、ベンゼン及びその置換体、ピリジン及びその置換体、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどのアミド類などがあげられる。これらの反応溶媒のうち、例えば、トルエン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリドンなどが好適に使用できる。前記塩基としては、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウムなどの炭酸塩類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムt-ブトキシド、カリウムt-ブトキシドなどの金属アルコキシド類、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンなどのアミン類があげられる。これらの塩基のうち、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどが好適に使用できる。前記金属触媒としては、例えば、銅、塩化銅（I）、臭化銅（I）、ヨウ化銅（I）などの銅触媒、パラジウム、塩化パラジウム、酢酸パラジウム及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムなどのパラジウム触媒ないしその錯体、ないし白金および塩化白金などの白金触媒及びその錯体などがあげられる。これらの金属触

媒のうち、例えば、銅、臭化銅（I）などが好適に使用できる。これらの金属触媒は又、反応容器内に調製してもよい。反応温度は、溶媒の沸点にもよるが、通常室温～200℃、好適には100℃～150℃の範囲で行なわれる。反応時間は、前記塩基や金属触媒の種類、反応温度あるいは溶媒の種類によって異なるが、通常8～200時間である。前記塩基の使用量は、その種類によっても異なるが、通常1倍モル～10倍モル、好ましくは1倍モル～4倍モルである。前記金属触媒の使用量は、その種類によっても異なるが、通常0.001倍モル～1倍モル、好ましくは0.005倍モル～0.2倍モルである。反応で得られた化合物〔XV〕は、反応液から抽出、シリカゲルカラムクロマトグラフィーないし晶析などにより精製し、次の反応に用いることができるが、そのまま次の反応に用いることもできる。ここで本化合物〔XV〕は、又、適当な酸との塩の形態で取得してもよい。ここで適当な酸との塩とは、例えば、塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等の鉱酸塩（無機塩）や酢酸塩、乳酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、アスパラギン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩を挙げることができる。

前記分子内アリール化反応の原料に用いた化合物〔XVI〕は、下記の方法（反応式6）によって製造できる。

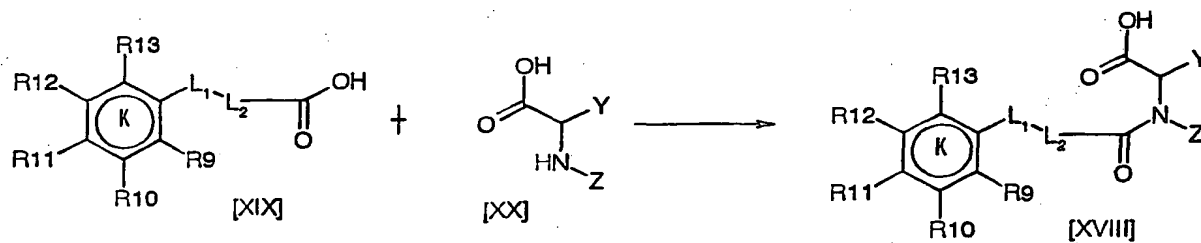


〔式中、芳香環 G、J、K、 $R^1 \sim R^{13}$ 、 L_1 、 L_2 は式〔XVI〕と同じであり、YとZはお互いに結合して $CH_2-CH_2-CH_2$ 又は $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$ を表すか、又はYとZはお互いに結合しないときYは水素原子を表し、Zは低級アルキル基を表す。〕

すなわち化合物〔XVI〕は、化合物〔XVII〕と化合物〔XVIII〕を縮合することによって製造できる。ここで縮合反応とは、例えば、N、N'－ジシクロヘキシルカルボジイミドないしN－ジメチルアミノプロピル－N'－エチルカルボジイミドおよびその塩などを用いるアミド化反応、化合物〔XVIII〕を酸無水物としたのちに縮合させる酸無水物法、および化合物〔XVIII〕の酸塩化物ないし酸臭化物を経由する方法などの既知の方法から選択できる。反応で得られた化合物〔XVI〕は、反応液から抽出、シリカゲルカラムクロマトグラフィーないし晶析などにより精製し、次の反応に用いることができるが、そのまま次の反応に用いることもできる。ここで本化合物〔XVI〕は、又、適当な酸との塩の形態で取得してもよい。ここで適当な酸との塩とは、例えば、塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等の鉱酸塩（無機塩）や酢酸塩、乳酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、アスパラギン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩を挙げることができる。

前記反応式 6 の原料に用いた化合物〔XVII〕は、公知の方法 [J. Med. Chem., 7, 609 (1964)] により製造できる。

化合物〔XVIII〕は下記の方法（反応式 7）によって製造できる。

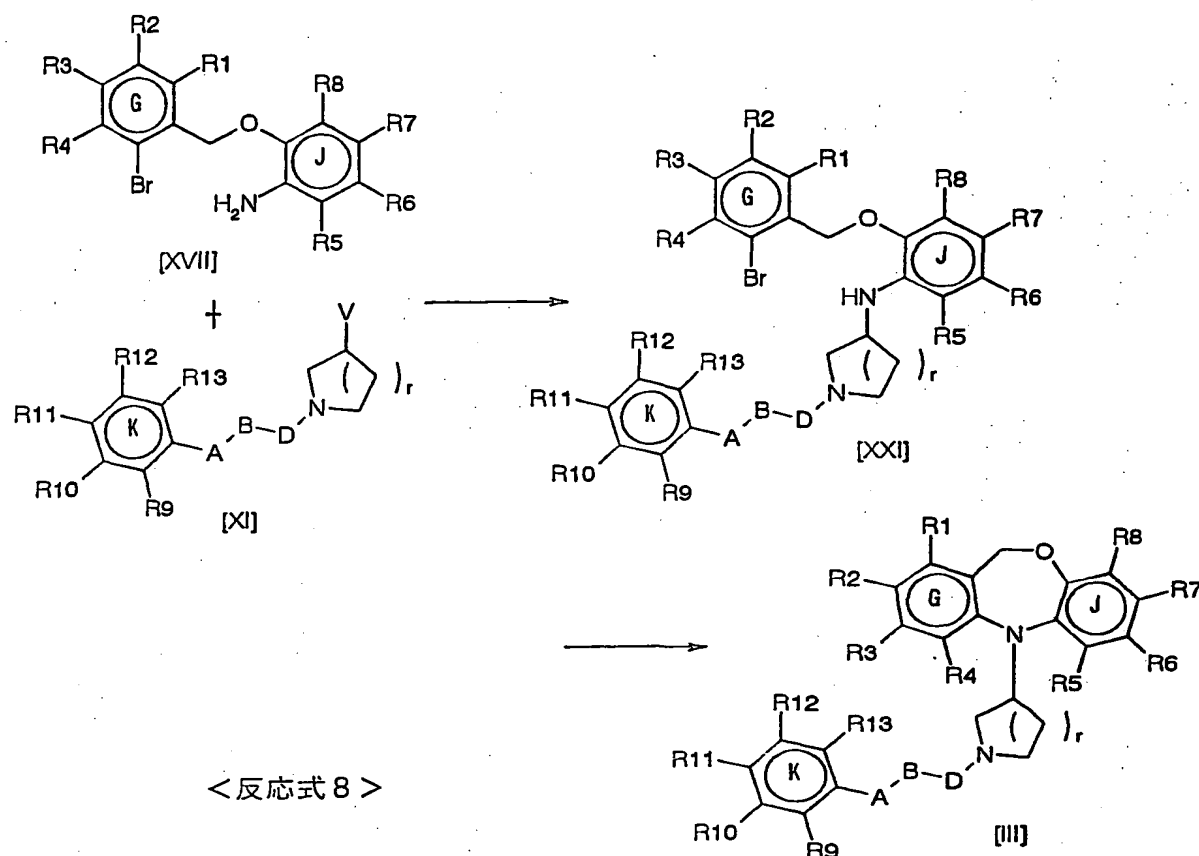


<反応式 7>

〔式中、芳香環 K 、 $R^9 \sim R^{13}$ 、 L_1 、 L_2 は前記と同じであり、 Y と Z はお互いに結合して $CH_2-CH_2-CH_2$ 又は $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$ を表すか、又は Y と Z はお互いに結合しないとき Y は水素原子を表し、 Z は低級アルキル基を表す。〕

すなわち化合物〔XVIII〕は、化合物〔XIX〕と化合物〔XX〕を縮合することによって製造できる。ここで縮合反応とは、例えば、 N 、 N' －ジシクロヘキシルカルボジイミドないし N －ジメチルアミノプロピル－ N' －エチルカルボジイミドおよびその塩などを用いるアミド化反応、化合物〔XIX〕を酸無水物としたのちに縮合させる酸無水物法、および化合物〔XIX〕の酸塩化物ないし酸臭化物を経由する方法などの既知の方法から選択できる。反応で得られた化合物〔XVIII〕は、反応液を抽出、シリカゲルカラムクロマトグラフィーないし晶析などにより精製し、次の反応に用いることができるが、そのまま次の反応に用いることもできる。化合物〔XVIII〕は、又、化合物〔XX〕のカルボン酸部分を適当な保護基で保護し、化合物〔XIX〕との上記同様の縮合反応の後に脱保護を行なうことによって製造してもよい。ここで適当な保護基とは、例えば、メチル、エチル、 n －プロピル、 i so－プロピル、 n －ブチル、 i so－ブチル、 t ert－ブチル、ないしその置換体とのエステル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、 t ert－ブチルジメチルシリル等とのシリルエステルなどが挙げられる。

又、本発明化合物〔I〕のうち式〔III〕で表される化合物は、下記の方法（反応式8）によっても製造できる。



〔式中、芳香環 G、J、K、 $R^1 \sim R^{13}$ 、A、B、D、V 及び r は前記と同じである。〕

すなわち化合物 [III] は、化合物 [XXI] を塩基存在下、金属触媒により分子内アリール化することによっても製造できる。ここで本反応における反応溶媒としては、例えば、ベンゼン及びその置換体、ピリジン及びその置換体、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどのアミド類などがあげられる。前記塩基としては、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウムなどの炭酸塩類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムt-ブトキシド、カリウムt-ブトキシドなどの金属アルコキシド類、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンなどのアミン類があげられる。前記金属触媒としては、例えば、銅、塩化銅 (I)、臭化銅 (I)、ヨウ化銅 (I) などの

銅触媒、パラジウム、塩化パラジウム、酢酸パラジウム及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムなどのパラジウム触媒ないしその錯体、ないし白金および塩化白金などの白金触媒及びその錯体などがあげられる。これらの金属触媒は又、反応容器内に調製してもよい。反応温度は、溶媒の沸点にもよるが、通常室温～200℃、好適には80℃～160℃の範囲で行なわれる。反応時間は、前記塩基や金属触媒の種類、反応温度あるいは溶媒の種類によって異なるが、通常5～150時間である。前記塩基の使用量は、その種類によっても異なるが、通常1倍モル～20倍モル、好ましくは1.5倍モル～8倍モルである。前記金属触媒の使用量は、その種類によっても異なるが、通常0.001倍モル～1倍モル、好ましくは0.005倍モル～0.3倍モルである。反応で得られた化合物〔III〕は、反応液から抽出、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィーないし晶析などにより精製することができる。又、本発明化合物〔III〕は、適当な酸との塩の形態で晶析を行ない、取得してもよい。ここで適当な酸との塩とは、例えば、塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等の鉱酸塩（無機塩）や酢酸塩、乳酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、アスパラギン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩を挙げることができる。

前記分子内アリール化反応の原料に用いた化合物〔XXI〕は、化合物〔XVII〕のアミノ基を、化合物〔XI〕によりアルキル化することによって製造できる。ここでアルキル化反応とは、例えば、塩基存在下でのアルキル化反応が挙げられる。すなわち化合物〔XVII〕と化合物〔XI〕を、塩基存在下、適当な溶媒中にて反応させることにより製造できる。前記塩基としては、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウムなどの炭酸塩類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムtertブトキシド、カリウムtertブトキシドなどの金属アルコキシド類、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピル

エチルアミン、N-メチルモルホリンなどのアミン類があげられる。反応で得られた化合物〔XXI〕は、反応液から抽出、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどにより精製し、次の反応に用いることができるが、そのまま次の反応に用いることもできる。

本発明化合物を医薬製剤又は医薬組成物として用いる場合、医薬上許容され得る賦形剤、担体、希釈剤等の製剤補助剤を適宜混合し、常法により錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、粉末剤、丸剤、シロップ剤、懸濁剤、乳剤、軟膏剤、坐剤又は注射剤等の形態で、経口又は非経口で投与することができる。本発明では、活性成分としての本発明の化合物と、医薬上許容され得る担体及び／又は希釈剤とを含有する医薬製剤又は医薬組成物が好ましい。ここで、担体及び希釈剤としては、グルコース、スクロース、ラクトース、タルク、シリカ、セルロース、メチルセルロース、スターチ、ゼラチン、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリン、エタノール、水や油脂などがあげられる。

また、本発明化合物の投与量及び投与回数は、病気の種類、患者の年齢、体重等に応じて適宜選択することができる。例えば、本発明化合物を過敏性腸症候群のような腸疾患の治療剤として経口投与する場合は、成人に対し1日約0.1～1000mgを1回～数回に分けて投与すればよい。

<実施例>

以下に、本発明を実施例、試験例及び製剤例により、具体的に説明するが、以下に限定されるものではない。

〔実施例1〕

(R)-3-フルオロ-5,11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ〔b,e〕〔1,4〕オキサゼピン
塩酸塩

(R)-3-フルオロ-5,11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェ

ネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン

アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム (44 mg、1.1 mmol) をヘキサンで洗浄し、ジメチルスルホキシド (5 ml) に懸濁して室温で30分間攪拌した後、3-フルオロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (0.22 g、1.0 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。50°Cで更に30分間攪拌した後、この溶液に (R)-3-クロロ-1-(4-メトキシフェネチル) ピペリジン (0.25 g、1.0 mmol、国際特許第9733885A1号記載の方法により調製) のジメチルスルホキシド (2 ml) 溶液を滴下して、50°Cで6時間攪拌した。反応液を飽和食塩水と酢酸エチルに分配した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサンと酢酸エチル (7:3) を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R)-3-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル) ピペリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンが淡黄色油状物として得られた (0.30 g、70%)。

ESI/Mass: 433 [M+H⁺]

NMR (CDCl₃) δ: 1.60-1.90(4H, m), 2.27(1H, m), 2.50-2.60(1H, m), 2.70-2.82(3H, m), 2.98-3.10(1H, m), 3.18-3.24(1H, m), 3.35(1H, dd, J=9.3, 12.9Hz), 3.82(3H, s), 4.02(1H, dd, J=3.60, 13.2Hz), 5.20(1H, d, J=12.0Hz), 5.27(1H, d, J=12.0Hz), 6.70-6.95(6H, m), 6.98-7.05(1H, m), 7.15-7.30(4H, m)

(R)-3-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル) ピペリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン塩酸塩

(R)-3-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェ

ネチル) ピペリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (300mg, 0.7mmol) のジクロロメタン (5ml) 溶液に 4M塩化水素/ジオキサン 0.3ml を加え、30分攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をヘキサン、酢酸エチルの混合溶媒を用いて固化させ、析出した固体を濾別することにより表記化合物を褐色固体として得た (257mg, 79%)。

ESI/Mass : 433 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.90-2.06(1H, m), 2.06-2.30(3H, m), 2.74-2.86(1H, m), 2.90-3.20(2H, m), 3.25-3.40(1H, m), 3.42-3.68(2H, m), 3.80(3H, s), 3.85-4.00(1H, m), 4.24(1H, dd, J=7.8, 14.1Hz), 4.62(1H, dd, J=5.7, 14.1Hz), 5.12(1H, d, J=12.3Hz), 5.32(1H, d, J=12.3Hz), 6.72-7.03(8H, m), 7.12(2H, d, J=8.4Hz), 7.18-7.25(1H, m)

〔実施例2〕

(R)-8-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン塩酸塩

3-フルオロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンの代わりに 8-フルオロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンを用いて実施例1と同様の操作により、(R)-8-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンを得た。淡黄色固体。収率19%。

ESI/Mass : 433 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.58-1.88(4H, m), 2.22-2.30(1H, m), 2.48-2.58(1H, m), 2.68-2.82(3H, m), 2.99-3.08(1H, m), 3.21-3.36(2H, m), 3.81(3H, s), 4.00-4.05(1H, m), 5.20(1H, d, J=13.0Hz), 5.34(1H, d, J=13.0Hz), 6.47-6.50(2H, m),

6.79-6.93(3H, m), 7.02-7.18(4H, m), 7.26-7.34(2H, m)

これを実施例 1 と同様に 4 M 塩酸/ジオキサンで処理し、表記化合物を褐色固体として得た。収率 81%。

ESI/Mass: 433 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.90-2.32(4H, m), 2.75-2.88(1H, m), 2.94-3.23(2H, m), 3.28-3.60(3H, m), 3.81(3H, s), 3.91-4.00(1H, m), 4.14-4.30(1H, m), 4.58-4.73(1H, m), 5.17(1H, d, J=13.0Hz), 5.34(1H, d, J=13.0Hz), 6.50-6.60(2H, m), 6.81-7.00(3H, m), 7.08-7.39(6H, m)

〔実施例 3〕

(R)-2-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン塩酸塩

3-フルオロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンの代わりに 2-クロロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンを用いて実施例 1 と同様の操作により、(R)-2-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンを得た。淡黄色固体。収率 44%。

ESI/Mass: 449 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.60-1.87(4H, m), 2.20-2.28(1H, m), 2.48-2.56(1H, m), 2.67-2.82(3H, m), 2.93-3.06(1H, m), 3.16-3.23(1H, m), 3.34(1H, dd, J=10.3, 14.7Hz), 3.81(3H, s), 4.04(1H, dd, J=4.0, 14.7Hz), 5.15(1H, d, J=13.0Hz), 5.25(1H, J=13.0Hz), 6.75-6.89(5H, m), 6.97-7.04(2H, m), 7.10-7.16(2H, m), 7.22-7.30(2H, m)

これを実施例 1 と同様に 4 M 塩化水素/ジオキサンで処理し、表記化合物を褐色固体として得た。収率 90%。

ESI/Mass: 449 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.92-2.28(4H, m), 2.72-2.88(1H, m), 2.93-3.13(2H, m), 3.26-3.38(1H, m), 3.43-3.6.(2H, m), 3.81(3H, s), 3.83-3.98(1H, m), 4.20-4.35(1H, m), 4.61-4.74(1H, m), 5.11(1H, d, J=14.0Hz), 5.27(1H, d, J=14.0Hz), 6.87-6.92(5H, m), 7.01-7.16(3H, m), 7.22-7.30(3H, m)

〔実施例4〕

(R)-3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン塩酸塩

3-フルオロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンの代わりに3-クロロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンを用いて実施例1と同様の操作により、(R)-3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンを得た。淡黄色固体。収率55%。

ESI/Mass: 449 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.60-1.90(4H, m), 2.22-2.30(1H, m), 2.52-2.62(1H, m), 2.68-2.82(3H, m), 2.97-3.07(1H, m), 3.16-3.22(1H, m), 3.35(1H, dd, J=10.3, 14.7Hz), 3.81(3H, s), 4.03(1H, dd, J=4.0, 14.7Hz), 5.20(1H, d, J=13.7Hz), 5.23(1H, d, J=13.7Hz), 6.75-6.90(5H, m), 6.96-7.02(2H, m), 7.10-7.20(4H, m)

これを実施例1と同様に4M塩化水素/ジオキサンで処理し、表記化合物を褐色固体として得た。収率86%。

ESI/Mass: 449 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.92-2.03(1H, m), 2.10-2.30(3H, m), 2.75-2.84(1H, m), 2.96-3.12(2H, m), 3.24-3.34(1H, m), 3.44-3.60(2H, m), 3.81(1H, s), 3.87-3.98(1H, m), 4.24(1H, dd, J=8.7, 15.3Hz), 4.62(1H, dd, J=6.3, 15.3Hz), 5.12(1H, d,

J=14.0Hz), 5.35(1H, d, J=14.0Hz), 6.83-6.96(3H, m), 6.84(2H, d, J=9.3Hz), 7.01-7.19(4H, m), 7.12(2H, d, J=9.3Hz)

〔実施例5〕

(R) - 7-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン塩酸塩

(R) - 3-クロロ-1-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル)ピペリジン

アセトニトリル(50 ml)中に、(R) - 2-ヒドロキシメチルピロリジン、(505 mg、5.00 mmol)、3, 4-メチレンジオキシフェネチルメシレート(1.34 g、5.50 mmol)、炭酸ナトリウム(585 mg、5.50 mmol)、ヨウ化ナトリウム(50 mg、0.33 mmol)を加え、90℃で13.5時間加熱還流した後、減圧下に溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルと飽和重曹水に分配した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残留物をジクロロメタン25 mlに溶解し、氷冷下で攪拌しながら、ジイソプロピルエチルアミン712 mg(5.5 mmol)、およびメタンスルホニルクロリド630 mg(5.5 mmol)を加え、氷冷下で1時間、更に室温下で2時間攪拌した。反応液をジクロロメタンと飽和重曹水に分配した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液としてヘキサンと酢酸エチル(15:1)を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R) - 3-クロロ-1-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル)ピペリジンが淡黄色油状物質として得られた(1.02 g、7.6%)。NMR(CDC13) δ : 1.55-1.68(3H, m), 1.75-1.87(1H, m), 2.12-2.20(2H, m), 2.55-2.64(2H, m), 2.69-2.78(3H, m), 3.08-3.18(1H, m), 3.98-4.06(1H, m),

5.93(2H, s), 6.63-6.75(3H, m)

(R) - 7-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン

アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム(48mg、1.2mmol)をヘキサンで洗浄した後、ジメチルスルホキシド(8ml)に懸濁し、室温で30分間攪拌した後、7-クロロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(232mg、1mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。50℃で30分間攪拌した後、この溶液に(R)-3-クロロ-1-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル)ピペリジン(308mg、1.15mmol)のジメチルスルホキシド(3ml)溶液を滴下して、50℃で4時間攪拌した。反応液を飽和重曹水と酢酸エチルに分配した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液としてヘキサンと酢酸エチル(10:1)を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R)-7-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンが淡黄色固体として得られた(362mg、78%)。

ESI/Mass: 463 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ: 1.60-1.84(4H, m), 2.20-2.30(1H, m), 2.49-2.59(1H, m), 2.65-2.78(3H, m), 2.95-3.05(1H, m), 3.13-3.21(1H, m), 3.34(1H, dd, J=10.3, 13.0Hz), 4.00(1H, dd, J=3.3, 13.0Hz), 5.15(1H, d, J=13.0Hz), 5.23(1H, d, J=13.0Hz), 5.95(2H, s), 6.63-6.78(5H, m), 6.96(1H, s), 7.02-7.13(2H, m), 7.26-7.37(2H, m)

(R) - 7-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3, 4-メチレンジ

オキシフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4]
オキサゼピン塩酸塩

(R) - 7-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5- [1- (3, 4-メチレンジ
オキシフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4]
オキサゼピン (0.63 g) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に 2 M 塩化水素/
ジエチルエーテル 3.0 ml を加え、2 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。
得られた残留物をヘキサン中で攪拌して表記化合物を淡褐色固体として得た (3
48 mg、89%)。

ESI/Mass : 463 [M+H⁺]

NMR(CDC13) δ : 1.92-2.33(4H, m), 2.74-3.16(3H, m), 3.24-3.37(1H, m),
3.44-3.58(2H, m), 3.88-3.98(1H, m), 4.15-4.28(1H, m), 4.60-4.72(1H, m),
5.19(1H, d, J=14.0Hz), 5.27(1H, d, J=14.0Hz), 5.98(2H, s), 6.64-6.77(5H, m),
6.80-6.88(1H, m), 6.98(1H, s), 7.09-7.20(2H, m), 7.28-7.38(2H, m)

〔実施例 6〕

(R) - 1-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5- [1- (4-ジメチルアミノ
フェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサ
ゼピン・2 塩酸塩

(R) - 2-ヒドロキシメチル-1- (4-ジメチルアミノフェネチル) ピロ
リジン

アセトニトリル (50 ml) 中に、D-ブロリノール (2.02 g、20.0 mmol)、4-ジメチルアミノフェネチルメシレート、(5.35 g、22.0 mmol)、炭酸ナトリウム (2.65 g、25.0 mmol)、ヨウ化ナトリウム (300 mg、2.0 mmol) を加え、90°C で 13.5 時間加熱還流した後、室温まで冷却し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮乾固し、残留物を酢酸エチルと飽和重曹水に分配した。有機層に 1 M 塩酸を加え、水層の pH を 1 に保ち、目的物

を水層に抽出した。水層に 4M 水酸化ナトリウムを加え、水層の pH を 14 とし、生成する沈殿を酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去すると、(R)-2-ヒドロキシメチル-1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピロリジンが淡黄色油状物質として得られた (4.91 g、99%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.69-1.90(4H, m), 2.29-2.38(1H, m), 2.45-2.54(1H, m), 2.56-2.64(1H, m), 2.66-2.74(2H, m), 2.88-2.94(1H, m), 2.91(6H, ms), 3.23-3.30(1H, m), 3.31(1H, dd, J=2.7, 12.0Hz), 3.58(1H, dd, J=4.0, 12.0Hz), 6.70(2H, d, J=9.7Hz), 7.07(2H, d, J=9.7Hz)

(R)-3-クロロ-1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピペリジン

(R)-2-ヒドロキシメチル-1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピロリジン (4.91 g、19.8 mmol) をジクロロメタン 60 ml に溶解し、氷冷下で攪拌しながら、ジイソプロピルエチルアミン 3.11 g (24.4 mmol)、およびメタンスルホニルクロリド 2.75 g (24.0 mmol) を加え、氷冷下で 1 時間、更に室温下で 2 時間攪拌した。反応液をジクロロメタンと飽和重曹水に分配し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液としてヘキサンと酢酸エチル (9 : 1) を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R)-3-クロロ-1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピペリジンが淡黄色固体として得られた (3.03 g、57%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.50-1.68(3H, m), 1.76-1.88(1H, m), 2.09-2.20(2H, m), 2.55-2.62(2H, m), 2.66-2.73(2H, m), 2.75-2.84(1H, m), 2.91(6H, s), 3.08-3.17(1H, m), 3.98-4.08(1H, m), 6.69(2H, d, J=9.7Hz), 7.06(2H, d, J=9.7Hz)

(R)-1-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキ

サゼピン

アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム (35 mg、0.88 mmol) をヘキサンで洗浄した後、ジメチルスルホキシド (5 ml) に懸濁し、室温で30分間攪拌した後、1-フルオロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (0.17 g、0.80 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。50°Cで30分間攪拌した後、この溶液に (R) -3-クロロ-1-(4-ジメチルアミノフェネチル) ピペリジン (0.18 g、0.80 mmol) のジメチルスルホキシド (2 ml) 溶液を滴下して、50°Cで6時間攪拌した。反応液を飽和食塩水と酢酸エチルに分配し、有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサンと酢酸エチル (6:4) を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R) -1-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル) ピペリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンが淡黄色油状物として得られた (0.23 g、64%)。

ESI/Mass : 446 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.60-1.90(4H, m), 2.20-2.30(1H, m), 2.48-2.55(1H, m), 2.70-2.80(3H, m), 2.94(6H, s), 2.98-3.08(1H, m), 3.16-3.25(1H, m), 3.38(1H, dd, J=9.3, 13.0Hz), 4.10(1H, dd, J=3.60, 13.0Hz), 5.35(1H, d, J=12.0Hz), 5.42(1H, d, J=12.0Hz), 6.70-6.78(3H, m), 6.80-6.90(4H, m), 7.00-7.15(3H, m), 7.18-7.28(1H, m)

(R) -1-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル) ピペリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン・2塩酸塩

(R) -1-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル) ピペリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン

サゼピン (228 mg, 0.5 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に 4 M塩化水素/ジオキサン 0.5 ml を加え、30分攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をヘキサン、酢酸エチルの混合溶媒を用いて固化させ、析出した固体を濾別して表記化合物を褐色固体として得た (170 mg, 64%)。

ESI/Mass : 446 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.92-2.30(3H, m), 2.78-2.90(1H, m), 2.91-3.16(3H, m), 3.16(6H, s), 3.38-3.50(2H, m), 3.62-3.75(1H, m), 3.82-3.95(1H, m), 4.28(1H, dd, J=6.3, 14.7Hz), 4.77(1H, dd, J=6.0, 14.7Hz), 5.24(2H, s), 6.76(1H, t, J=8.1Hz), 6.90-7.12(5H, m), 7.21-7.30(1H, m), 7.37(2H, d, J=8.4Hz), 7.71(2H, d, J=8.4Hz)

〔実施例7〕

(R)-3-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン・2塩酸塩

1-フルオロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンの代わりに3-フルオロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンを用いて実施例6と同様の操作により、(R)-3-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンが淡黄色油状物として得られた (0.24 g, 53%)。

ESI/Mass : 446 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.60-1.90(4H, m), 2.22-2.32(1H, m), 2.50-2.60(1H, m), 2.70-2.82(3H, m), 2.94(6H, s), 2.98-3.08(1H, m), 3.15-3.25(1H, m), 3.34(1H, dd, J=9.3, 13.0Hz), 4.05(1H, dd, J=3.60, 13.0Hz), 5.20(1H, d, J=12.0Hz), 5.26(1H, d, J=12.0Hz), 6.68-6.90(7H, m), 6.97-7.04(1H, m), 7.08-7.15(2H, m),

7.20-7.25(1H, m)

これを実施例 6 と同様に 4 M 塩化水素/ジオキサンで処理し、表記化合物を淡褐色固体として得た (100%)。

ESI/Mass : 446 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.95-2.30(3H, m), 2.80-3.00(1H, m), 3.00-3.25(9H, m), 3.42-3.60(2H, m), 3.60-3.75(1H, m), 3.85-3.98(1H, m), 4.19-4.28(1H, m), 4.58-4.68(1H, m), 5.11(1H, d, J=12.6Hz), 5.35(1H, d, J=12.6Hz), 6.76(1H, t, J=8.1Hz), 6.80-7.08(5H, m), 7.20(1H, dd, J=6.3, 8.1Hz), 7.43(2H, d, J=6.9Hz), 7.75(2H, d, J=6.9Hz)

〔実施例 8〕

(R)-3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン・2 塩酸塩

1-フルオロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンの代わりに 3-クロロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンを用いて実施例 6 と同様の操作により、(R)-3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンオキサゼピンを得た。淡黄色油状物質。収率 67%。

ESI/Mass : 462 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.50-1.91(4H, m), 2.23-2.32(1H, m), 2.51-2.60(1H, m), 2.65-2.83(3H, m), 2.93(6H, s), 2.97-3.07(1H, m), 3.15-3.23(1H, m), 3.34(1H, dd, J=10.3, 14.3Hz), 4.06(1H, dd, J=4.0, 14.3Hz), 5.22(2H, s), 6.72(2H, d, J=10.0Hz), 6.75-6.85(3H, m), 6.98-7.01(2H, m), 7.09-7.19(2H, m), 7.11(2H, d, J=10.0Hz)

(R) - 3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンオキサゼピン (306 mg, 0.662 mmol) を酢酸エチルとエタノール (2:1) の混合溶媒 6.0 ml に溶解し、2 M 塩化水素/エーテル (0.73 ml, 1.46 mmol) を添加した後、酢酸エチル 2.0 ml を加えて室温で攪拌した。2 日間、室温に静置した後、ろ過・乾燥して表記化合物を白色結晶として得た (96%)。

ESI/Mass : 462 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 2.02-2.28(4H, m), 2.80-2.90(1H, m), 2.98-3.24(2H, m), 3.17(6H, s), 3.44-3.56(2H, m), 3.59-3.69(1H, m), 3.88-3.98(1H, m), 4.23(1H, dd, J=7.7, 15.7Hz), 4.64(1H, dd, J=6.3, 15.7Hz), 5.11(1H, d, J=14.0Hz), 5.33(1H, d, J=14.0Hz), 6.85-6.97(3H, m), 7.02-7.07(2H, m), 7.12-7.18(2H, m), 7.41(2H, d, J=9.3Hz), 7.75(2H, d, J=9.3Hz)

〔実施例 9〕

(R) - 2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン・2 塩酸塩

4-ピロリジノフェネチルアルコール

乾燥した酢酸パラジウム (270 mg, 1.20 mmol)、2-(ジ-tert-ブチルフォスフィノ)ピフェニル (720 mg, 2.40 mmol)、tert-ブトキシナトリウム (14.42 g, 150 mmol) に 2-(4-ブロモフェネトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン (28.01 g, 98.39 mmol) のトルエン (100 ml) 溶液とピロリジン (9.93 ml, 119 mmol) を加え、70℃で 12 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、生成物を有機層から 1 M 塩酸で抽出した。水層を水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチル

で抽出した。有機層を乾燥し、4-ピロリジノフェネチルアルコールを淡黄色固体として得た。(16.41 g、87%)

NMR(CDCl₃) δ : 1.97-2.01(4H, m), 2.77(2H, t, J=7.3Hz), 3.24-3.29(4H, m), 3.79(2H, q, J=6.7Hz), 6.53(2H, d, J=9.3Hz), 7.03(2H, d, J=9.35Hz)

4-ピロリジノフェネチルメシレート

4-ピロリジノフェネチルアルコール(16.41 g、85.9 mmol)をジクロロメタン(150 ml)に溶解し、0℃でジイソプロピルエチルアミン(19.0 ml、108 mmol)とメタンсульホニルクロリド(8.40 ml、108 mmol)を加えて一晩攪拌した。反応溶液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメタンに分配した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサンと酢酸エチル(7:3)を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、4-ピロリジノフェネチルメシレートが白色固体として得られた(21.14 g、80%)。

ESI/Mass: 270 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.98-2.01(4H, m), 2.84(3H, s), 2.95(2H, t, J=8.0Hz), 3.24-3.28(4H, m), 4.46(2H, t, J=8.0Hz), 6.52(2H, d, J=9.3Hz), 7.07(2H, d, J=9.3Hz)

(R)-2-ヒドロキシメチル-1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン

アセトニトリル(150 ml)中に、D-プロリノール、(2.72 g、25.0 mmol)、4-ピロリジノフェネチルメシレート、(6.06 g、22.5 mmol)、炭酸カリウム(3.45 g、25.0 mmol)を加え、90℃で3.5時間加熱還流した後、室温まで冷却し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮乾固し、残留物を酢酸エチルと飽和重曹水に分配した。有機層に1M塩酸を加え、水層の

pHを1に保ち、目的物を水層に抽出した。水層に4M水酸化ナトリウムを加え、水層のpHを14にし、生成した沈殿を酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去すると、(R)-2-ヒドロキシメチル-1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジンが淡黄色油状物質として得られた(4.96g、85%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.70-1.91(4H, m), 1.95-2.04(4H, m), 2.26-2.36(1H, m), 2.42-2.56(1H, m), 2.57-2.77(4H, m), 2.87-2.96(1H, m), 3.18-3.27(4H, m), 3.28(1H, dd, J=2.7, 12.0Hz), 3.57(1H, dd, J=4.0, 12.0Hz), 6.51(2H, d, J=9.3Hz), 7.05(2H, d, J=9.7Hz)

(R)-3-クロロ-1-(4-ピロリジノフェネチル)ピペリジン

(R)-2-ヒドロキシメチル-1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン(4.96g、19.1mmol)をジクロロメタン70mlに溶解し、氷冷下で攪拌しながら、ジイソプロピルエチルアミン3.21g(24.8mmol)、およびメタンスルホンクロリド2.84g(24.8mmol)を加え、氷冷下で1時間、更に室温下で2時間攪拌した。反応液をジクロロメタンと飽和重曹水に分配した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液としてヘキサンと酢酸エチル(3:1)を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R)-3-クロロ-1-(4-ピロリジノフェネチル)ピペリジンが淡黄色固体として得られた(3.23g、61%)。

ESI/Mass: 293 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.50-1.70(3H, m), 1.78-1.87(1H, m), 1.96-2.01(4H, m), 2.10-2.20(2H, m), 2.54-2.61(2H, m), 2.65-2.72(2H, m), 2.75-2.85(1H, m), 3.10-3.17(1H, m), 3.23-3.28(4H, m), 3.96-4.06(1H, m), 6.51(2H, d, J=9.7Hz), 7.05(2H, d, J=9.7Hz)

(R) - 2 - フルオロ - 5, 11 - ジヒドロ - 5 - [1 - (4 - ピロリジノフェネチル) ピロリジン - 2 - イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン

アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム (348 mg、8.7 mmol) をヘキサンで洗浄した後、ジメチルスルホキシド (50 ml) に懸濁し、室温で30分間攪拌した。これに2-フルオロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (1.70 g、7.90 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。50°Cで更に30分間攪拌した後、この溶液に (R) - 3 - クロロ - 1 - (4 - ピロリジノフェネチル) ピペリジン (2.64 g、9.02 mmol) のジメチルスルホキシド (25 ml) 溶液を滴下して、50°Cで3時間攪拌した。反応液を飽和重曹水と酢酸エチルに分配し、有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液として最初にヘキサンと酢酸エチル (6 : 1) を用い、次いでヘキサンと酢酸エチル (1 : 1) に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R) - 2 - フルオロ - 5, 11 - ジヒドロ - 5 - [1 - (4 - ピロリジノフェネチル) ピロリジン - 2 - イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンが淡黄色油状物質として得られた (2.29 g、68%)。

ESI/Mass : 472 [M+H⁺]

NMR (CDCl₃) δ : 1.59-1.86(4H,m), 1.96-2.02(4H,m), 2.21-2.29(1H,m), 2.46-2.55(1H,m), 2.60-2.78(3H,m), 2.97-3.06(1H,m), 3.19-3.31(6H,m), 4.08(1H,dd,3.7,14.3Hz), 5.16(1H,m), 5.30(1H,d,J=13.0Hz), 6.54(2H,d,J=9.0Hz), 6.75-6.85(3H,m), 6.95-7.09(4H,m), 6.99(2H,d,J=9.0Hz)

(R) - 2 - フルオロ - 5, 11 - ジヒドロ - 5 - [1 - (4 - ピロリジノフェネチル) ピロリジン - 2 - イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン・2塩酸塩

(R)-2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン (2.29 g) のジクロロメタン (30 ml) 溶液に 2 M 塩化水素/ジエチルエーテル 20 ml を加え、2 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をヘキサン中で攪拌して固化させて濾別し、表記化合物を淡褐色固体として得た (2.17 g、81%)。

ESI/Mass : 472 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.95-2.36(8H, m), 2.84-2.96(1H, m), 3.03-3.27(3H, m), 3.40-3.72(6H, m), 3.82-3.93(1H, m), 4.21(1H, dd, J=8.7, 15.7Hz), 4.63(1H, dd, J=6.3, 15.7Hz), 5.13(1H, d, J=14.0Hz), 5.33(1H, d, J=14.0Hz), 6.81-7.03(6H, m), 7.11-7.14(1H, m), 7.37(2H, d, J=9.0Hz), 7.60(2H, d, J=9.0Hz)

〔実施例 10〕

(R)-3-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン・2 塩酸塩

3-フルオロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンと (R)-3-クロロ-1-(4-ピロリジノフェネチル)ピペリジンを使用して、実施例 6 と同様の操作により (R)-3-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンを淡黄色油状物として得た (0.19 g、50%)。

ESI/Mass : 472 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.55-1.90(4H, m), 1.95-2.06(4H, m), 2.20-2.32(1H, m), 2.48-2.60(1H, m), 2.70-2.82(3H, m), 2.95-3.10(1H, m), 3.18-3.40(6H, m), 4.06(1H, m), 5.20(1H, d, J=12.0Hz), 5.26(1H, d, J=12.0Hz), 6.54(2H, d,

J=8.7Hz), 6.68-6.85(5H, m), 6.95-7.03(1H, m), 7.08(2H, d, J=8.7Hz), 7.20-7.30(1H, m)

これを実施例6と同様に4M塩化水素/ジオキサンで処理し、表記化合物を淡褐色固体として得た(90%)。

ESI/Mass: 472 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ: 1.95-2.30(4H, m), 2.34(4H, m), 2.82-2.95(1H, m), 3.00-3.24(2H, m), 3.39-3.78(7H, m), 3.82-3.95(1H, m), 4.21(1H, dd, J=7.2, 14.1Hz), 4.62(1H, dd, J=5.7, 14.1Hz), 5.11(1H, d, J=12.6Hz), 5.34(1H, d, J=12.6Hz), 6.76(1H, t, J=8.1Hz), 6.80-7.05(5H, m), 7.19(1H, t, J=8.1Hz), 7.37(2H, d, J=8.4Hz), 7.64(2H, d, J=8.4Hz)

〔実施例11〕

(R)-7-フルオロ-5,11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン・2塩酸塩

7-フルオロ-5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピンと(R)-3-クロロ-1-(4-ピロリジノフェネチル)ピペリジンを使用して、実施例6と同様の操作により(R)-7-フルオロ-5,11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピンを淡黄色油状物として得た(0.19g、51%)。

ESI/Mass: 472 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ: 1.58-1.90(4H, m), 1.95-2.06(4H, m), 2.20-2.32(1H, m), 2.48-2.60(1H, m), 2.68-2.82(3H, m), 2.98-3.08(1H, m), 3.18-3.40(6H, m), 4.05(1H, dd, J=5.8, 13.2Hz), 5.14(1H, d, J=12.0Hz), 5.31(1H, d, J=12.0Hz), 6.45-6.58(3H, m), 6.68-6.78(2H, m), 7.02-7.13(4H, m), 7.28-7.35(2H, m)

これを実施例 6 と同様に 4 M 塩化水素／ジオキサンで処理し、表記化合物を褐色固体として得た (98%)。

ESI/Mass : 472 [M+H⁺]

NMR (CDCl₃) δ : 1.95-2.30(4H, m), 2.34(4H, m), 2.78-2.92(1H, m), 2.94-3.25(2H, m), 3.40-3.76(7H, m), 3.83-3.94(1H, m), 4.23(1H, dd, J=7.2, 14.4Hz), 4.66(1H, dd, J=6.0, 14.4Hz), 5.13(1H, d, J=12.9Hz), 5.24(1H, d, J=12.9Hz), 6.58-6.63(1H, m), 6.72-6.82(2H, m), 7.05-7.25(4H, m), 7.35(2H, d, J=8.4Hz), 7.60(2H, d, J=8.4Hz)

〔実施例 12〕

(R) - 8 - フルオロ - 5, 11 - ジヒドロ - 5 - [1 - (4 - ピロリジノフェネチル) ピロリジン - 2 - イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン・2 塩酸塩

8 - フルオロ - 5, 11 - ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンと (R) - 3 - クロロ - 1 - (4 - ピロリジノフェネチル) ピペリジンを使用して、実施例 6 と同様の操作により (R) - 8 - フルオロ - 5, 11 - ジヒドロ - 5 - [1 - (4 - ピロリジノフェネチル) ピロリジン - 2 - イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンを淡黄色油状物として得た (0.13 g, 32%)。

ESI/Mass : 472 [M+H⁺]

NMR (CDCl₃) δ : 1.58-1.90(4H, m), 1.95-2.06(4H, m), 2.18-2.34(1H, m), 2.45-2.58(1H, m), 2.65-2.80(3H, m), 2.95-3.10(1H, m), 3.14-3.38(6H, m), 4.05-4.14(1H, m), 5.21(1H, d, J=11.7Hz), 5.35(1H, d, J=11.7Hz), 6.48-6.58(4H, m), 6.88-6.95(1H, m), 7.02-7.12(4H, m), 7.24-7.35(2H, m)

これを実施例 6 と同様に 4 M 塩化水素／ジオキサンで処理し、表記化合物を褐色固体として得た (98%)。

ESI/Mass : 472 [M+H⁺]

NMR (CDCl₃) δ : 1.95-2.30(4H, m), 2.35(4H, m), 2.78-2.94(1H, m), 2.95-3.10(1H, m), 3.10-3.25(1H, m), 3.40-3.80(7H, m), 3.80-3.95(1H, m), 4.19(1H, dd, J=7.8, 14.1Hz), 4.64(1H, dd, J=4.2, 14.1Hz), 5.16(1H, d, J=12.3Hz), 5.44(1H, d, J=12.3Hz), 6.50-6.61(2H, m), 6.88-7.00(1H, m), 7.05-7.18(2H, m), 7.30-7.41(4H, m), 7.64(2H, d, J=7.8Hz)

〔実施例 13〕

(R)-3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン・2塩酸塩

3-クロロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンと (R)-3-クロロ-1-(4-ピロリジノフェネチル)ピペリジンを使用して、実施例 6 と同様の操作により (R)-3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンを淡黄色油状物として得た (0.18 g、68%)。

ESI/Mass : 488 [M+H⁺]

NMR (CDCl₃) δ : 1.50-1.90(4H, m), 1.95-2.06(4H, m), 2.20-2.34(1H, m), 2.50-2.62(1H, m), 2.65-2.82(3H, m), 2.90-3.10(1H, m), 3.16-3.40(6H, m), 4.05-4.14(1H, m), 5.22(2H, s), 6.54(2H, d, J=8.7Hz), 6.75-6.88(3H, m), 6.96-7.04(2H, d, J=8.7Hz), 7.05-7.14(3H, m), 7.18(1H, d, J=8.4Hz)

これを実施例 6 と同様に 4 M 塩化水素/ジオキサンで処理し、表記化合物を褐色固体として得た (91%)。

ESI/Mass : 488 [M+H⁺]

NMR (CDCl₃) δ : 1.95-2.30(4H, m), 2.34(4H, m), 2.78-2.92(1H, m), 2.92-3.25(2H, m), 3.40-3.81(7H, m), 3.83-3.99(1H, m), 4.21(1H, dd, J=6.9,

14.1Hz), 4.63(1H, dd, J=6.3, 14.1Hz), 5.10(1H, d, J=12.9Hz), 5.36(1H, d, J=12.9Hz), 6.85-7.06(5H, m), 7.15(2H, t, J=8.1Hz), 7.35(2H, d, J=8.7Hz), 7.62(2H, d, J=8.7Hz)

〔実施例14〕

(R)-3-クロロ-5,11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン・2塩酸塩

3-ピロリジノフェネチルアルコール

乾燥した酢酸パラジウム (58 mg、0.26 mmol)、2-(ジ-*t*-ブチルフォスフィノ)ピフェニル (136 mg、0.46 mmol)、*t*-ブトキシナトリウム (3.23 g、33.6 mmol) に2-(3-ブロモフェネトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン (6.27 g、21.9 mmol) のトルエン (15 ml) 溶液とピロリジン (2.2 ml、26.4 mmol) を加え、70°Cで12時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、生成物を有機層から1M塩酸で抽出した。水層を水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し、3-ピロリジノフェネチルアルコールを淡黄色固体として定量的に得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.98-2.02(4H, m), 2.82(2H, t, J=7.0Hz), 3.26-3.30(4H, m), 3.86(2H, q, J=7.0Hz), 6.42-6.54(3H, m), 7.17(1H, t, J=8.3Hz)

3-ピロリジノフェネチルメシレート

3-ピロリジノフェネチルアルコールをジクロロメタン (20 ml) に溶解し、0°Cでトリエチルアミン (3.7 ml、26.7 mmol) とメタンсульフォニルクロリド (1.9 ml、24.5 mmol) を加えて一晩攪拌した。反応溶液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメタンに分配した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに

付し、ヘキサンと酢酸エチル（7：3）を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、3-ピロリジニノフェネチルメシレートが白色固体として得られた（5.13g、87%）。

ESI/Mass : 270 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.98-2.03(4H, m), 2.86(3H, s), 2.98(2H, t, J=7.3Hz), 3.25-3.30(4H, m), 4.43(2H, t, J=7.3Hz), 6.40-6.53(3H, m), 7.16(1H, t, J=8.7Hz)

(R)-3-クロロ-1-(3-ピロリジノフェネチル)ピペリジン

4-ピロリジノフェネチルメシレートの代わりに3-ピロリジノフェネチルメシレートを用いて、実施例13と同様の方法により、合成した。収率50%。

ESI/Mass : 293 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.55-1.70(2H, m), 1.78-1.88(2H, m), 1.95-2.03(4H, m), 2.10-2.22(2H, m), 2.30(1H, t, J=10.5Hz), 2.60-2.67(2H, m), 2.67-2.82(2H, m), 3.16(1H, m), 3.22-3.30(4H, m), 4.02(1H, m), 6.40(2H, m), 6.49(1H, d, J=7.5Hz), 7.13(1H, t, J=7.5Hz)

(R)-3-クロロ-5,11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン

3-クロロ-5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピンと(R)-3-クロロ-1-(3-ピロリジノフェネチル)ピペリジンを使用して、実施例6と同様の操作により(R)-3-クロロ-5,11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピンを淡黄色油状物として得た（0.21g、45%）。

ESI/Mass : 488 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.50-1.90(4H, m), 1.95-2.06(4H, m), 2.24-2.34(1H, m),

2.55-2.70(1H, m), 2.70-2.88(3H, m), 3.02-3.15(1H, m), 3.16-3.40(6H, m), 4.02-4.14(1H, m), 5.23(2H, s), 6.40-6.58(3H, m), 6.75-6.88(3H, m), 6.96-7.04(2H, m), 7.10-7.20(3H, m)

(R) - 3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン・2塩酸塩

これを実施例6と同様に4M塩化水素/ジオキサンで処理し、表記化合物を褐色固体として得た(88%)。

ESI/Mass: 488 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ: 1.95-2.30(4H, m), 2.32(4H, m), 2.77-2.90(1H, m), 3.00-3.30(2H, m), 3.38-3.78(7H, m), 3.80-3.92(1H, m), 4.21(1H, dd, J=6.6, 14.1Hz), 4.64(1H, dd, J=5.7, 14.1Hz), 5.10(1H, d, J=12.9Hz), 5.33(1H, d, J=12.9Hz), 6.82-7.08(5H, m), 7.14(2H, t, J=8.4Hz), 7.20-7.30(1H, m), 7.38-7.53(2H, m), 7.60-7.70(1H, m)

〔実施例15〕

(R) - 3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-モルホリノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン・2塩酸塩

4-モルホリノフェネチルアルコール

乾燥した酢酸パラジウム(32.3mg、0.14mmol)、2-(ジ-tert-ブチルフォスフィノ)ビフェニル(86.0mg、0.29mmol)、t-ブトキシナトリウム(1.73g、18mmol)に2-(4-ブロモフェネトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(3.42g、12.0mmol)のトルエン(9.0ml)溶液とモルホリン(1.22g、14mmol)を加え、70℃で16時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、生成物を有機層から1

M塩酸で抽出した。水層を水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し4-モルホリノフェニチルアルコールを淡黄色固体として得た (2.35 g、95%)。

NMR(CDCl₃) δ : 2.80(2H, t, J=8.7Hz), 3.13(4H, t, J=6.8), 3.78-3.88(6H, m), 6.88(2H, d, J=11.7Hz), 7.14(2H, d, J=11.7Hz)

4-モルホリノフェニチルメシレート

4-モルホリノフェニチルアルコール (2.35 g、11.3 mmol) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、0°Cでジイソプロピルエチルアミン (2.60 ml、14.8 mmol) とメタンсульホニルクロリド (1.11 ml、14.8 mmol) を加えて4時間攪拌した。反応溶液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメタンに分配した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶出液として最初にヘキサンと酢酸エチル (3:1) を用い、次いで同溶媒 (1:1) に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、4-モルホリノフェニチルメシレートが白色固体として得られた (2.60 g、81%)。

NMR(CDCl₃) δ : 2.86(3H, s), 2.98(2H, t, J=9.3Hz), 3.14(4H, m), 3.86(4H, m), 4.38(2H, t, J=9.3Hz), 6.87(2H, d, J=11.7Hz), 7.14(2H, d, J=11.7Hz)

(R)-3-クロロ-1-(4-モルホリノフェニチル) ピペリジン

アセトニトリル (20 ml) に4-モルホリノフェニチルメシレート (0.43 g、1.51 mmol) とD-プロリノール (0.17 g、1.66 mmol)、炭酸カリウム (0.40 g、2.89 mmol) を加え、70°Cで一夜攪拌した。冷却後ろ過し、ろ液を減圧下で蒸発乾固去し、得られた残留物を水と酢酸エチルに分配した。目的物を酢酸エチル層から1M塩酸で抽出し、水層を中和してから再び酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、減圧下に溶媒を留去すると、(R)-2-ヒドロキシメチル-1-(4-モルホリノフェニチル) ピペリジンが淡黄

色固体として得られた (0.44 g、1.5 mmol、100%)。これをジクロロメタン (10 ml) に溶解し、0°C でトリエチルアミン (0.29 ml、2.1 mmol) とメタンスルホニルクロリド (0.15 ml、1.9 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液を5%炭酸水素ナトリウム溶液とジクロロメタンに分配した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサンと酢酸エチル (1:1) を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R)-3-クロロ-1-(4-モルホリノフェニル)ピペリジンが白色固体として得られた (0.30 g、64%)。

ESI/Mass: 309 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.50-1.86(4H, m), 2.10-2.20(2H, m), 2.28(1H, t, J=7.8Hz), 2.55-2.64(2H, m), 2.65-2.80(3H, m), 3.10-3.18(4H, m), 3.80-3.88(4H, m), 3.96-4.04(1H, m), 6.82-6.88(2H, m), 7.10-7.20(2H, m)

(R)-3-クロロ-5,11-ジヒドロ-5-[1-(4-モルホリノフェニル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン・2塩酸塩

(R)-3-クロロ-1-(4-モルホリノフェニル)ピペリジンと3-クロロ-5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピンを用いて実施例6と同様の操作により、(R)-3-クロロ-5,11-ジヒドロ-5-[1-(4-モルホリノフェニル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピンを得た。淡黄色油状物質。収率46%。

ESI/Mass: 504 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.60-1.95(4H, m), 2.22-2.31(1H, m), 2.52-2.61(1H, m), 2.69-2.80(3H, m), 2.98-3.07(1H, m), 3.01-3.19(1H, m), 3.15(4H, t, J=5.3Hz), 3.35(1H, dd, J=10.3, 14.7Hz), 3.87(4H, t, J=5.3Hz), 4.03(1H, dd, J=4.0,

14.7Hz), 5.21(1H, d, J=13.3Hz), 5.23(1H, d, J=13.3Hz), 6.76-6.90(3H, m), 6.88(2H, d, J=9.7Hz), 6.97-7.01(2H, m), 7.09-7.19(2H, m), 7.14(2H, d, J=9.7Hz)

これを実施例 6 と同様に 4 M 塩化水素/ジオキサンで処理し、表記化合物を淡褐色固体として得た。収率 96%。

ESI/Mass : 504 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.98-2.33(4H, m), 2.83-3.30(4H, m), 3.38-3.70(6H, m), 3.87-3.98(1H, m), 4.15-4.42(5H, m), 4.60-4.70(1H, m), 5.12(1H, d, J=14.0Hz), 5.39(1H, d, J=14.0Hz), 6.84-6.93 (3H, m), 7.04-7.19(4H, m), 7.43(2H, s), 7.78(2H, s)

〔実施例 16〕

(R) - 2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン・2塩酸塩

(R) - 2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン

アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム(100mg、2.5mmol)をヘキサンで洗浄した後、ジメチルスルホキシド(8ml)に懸濁した。室温で30分間攪拌した後、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(538mg、2.5mmol)を加え、室温で30分間、さらに50℃で40分間攪拌した。この溶液に(S)-1-(4-ジメチルアミノフェネチル)-3-メタンсульフォニルオキシピロリジン(312mg、1.0mmol、国際特許第0040570A1号記載の方法により調製)のジメチルスルホキシド(3ml)溶液を滴下して、50℃で13時間攪拌した。反応液を

氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液として最初にヘキサンと酢酸エチル（３：１）を用い、ついでヘキサンと酢酸エチル（１：１）に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、（Ｒ）－２－フルオロ－５，１１－ジヒドロ－５－〔１－（４－ジメチルアミノフェネチル）ピロリジン－３－イル〕ジベンゾ〔b，e〕〔１，４〕オキサゼピンが淡黄色油状物として得られた（１４０mg、３２％）。

ESI/Mass : 432 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.74-1.84(1H, m), 2.22-2.34(1H, m), 2.37-2.47(1H, m), 2.48-2.71(5H, m), 2.75-2.85(1H, m), 2.90(6H, s), 3.18(1H, dd, J=7.7, 10.7Hz), 4.60-4.70(1H, m), 5.25-5.40(2H, bs), 6.37-6.49(3H, m), 6.72-6.87(5H, m), 6.95-7.24(3H, m),

（Ｒ）－２－フルオロ－５，１１－ジヒドロ－５－〔１－（４－ジメチルアミノフェネチル）ピロリジン－３－イル〕ジベンゾ〔b，e〕〔１，４〕オキサゼピン・２塩酸塩

（Ｒ）－２－フルオロ－５，１１－ジヒドロ－５－〔１－（４－ジメチルアミノフェネチル）ピロリジン－３－イル〕ジベンゾ〔b，e〕〔１，４〕オキサゼピン（１４０mg）のジクロロメタン（５ml）溶液に４M塩化水素／酢酸エチル１．０mlを加え、１時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、残留物をヘキサン中で攪拌して固化させ、濾別により表記化合物を淡黄色固体として得た（１４５mg、９０％）。

ESI/Mass : 432 [M+H⁺]

NMR(CD₃OD) δ : 1.90-2.08(1H, m), 2.10-2.30(1H, m), 2.38-2.53(1H, m), 2.60-2.73(1H, m), 3.14(2H, t, J=8.0Hz), 3.26(6H, s), 3.49(2H, t, J=8.0Hz), 3.60-3.82(2H, m), 4.03-4.14(1H, m), 4.95-5.03(1H, m), 5.06-5.15(1H, m),

6.73-6.92(3H, m), 7.03-7.26(4H, m), 7.47-7.59(4H, m)

〔実施例 17〕

(R) - 3 - フルオロ - 5, 11 - ジヒドロ - 5 - [1 - (4 - ジメチルアミノ
フェネチル) ピロリジン - 3 - イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン・
2 塩酸塩

2 - フルオロ - 5, 11 - ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン
の代わりに 3 - フルオロ - 5, 11 - ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキ
サゼピンを用いて実施例 16 と同様の操作により、(R) - 3 - フルオロ - 5, 1
1 - ジヒドロ - 5 - [1 - (4 - ジメチルアミノフェネチル) ピロリジン - 3 -
イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンを得た。淡黄色固体。収率 40%。

ESI/Mass : 432 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.73-1.84(1H, m), 2.21-2.30(1H, m), 2.41-2.48(1H, m),
2.50-2.71(5H, m), 2.75-2.82(1H, m), 2.90(6H, s), 3.18(1H, dd, J=7.7, 10.7Hz),
5.28(1H, d, J=12.0Hz), 5.40(1H, d, J=12.0Hz), 6.48-6.54(1H, m), 6.63-6.72(4H,
m), 7.01-7.12(4H, m), 7.25-7.34(2H, m)

これを実施例 16 と同様に 4 M 塩化水素 / 酢酸エチルで処理し、表記化合物を
淡褐色固体として得た。収率 92%。

ESI/Mass : 432 [M+H⁺]

NMR(CD₃OD) δ : 1.90-2.07(1H, m), 2.14-2.27(1H, m), 2.42-2.52(1H, m),
2.63-2.77(1H, m), 3.15(2H, t, J=9.0Hz), 3.26(6H, s), 3.49(2H, t, J=9.0Hz),
3.64-3.82(2H, m), 4.07-4.16(1H, m), 4.97-5.06(1H, m), 5.10-5.18(1H, m),
6.72-6.94(4H, m), 7.00-7.09(2H, m), 7.43-7.65(5H, m)

〔実施例 18〕

(R) - 3 - クロロ - 5, 11 - ジヒドロ - 5 - [1 - (4 - ジメチルアミノフ
ェネチル) ピロリジン - 3 - イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン・

2 塩酸塩

3-フルオロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンの代わりに3-クロロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンを用いて実施例16と同様の操作により、(R)-3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンを得た。淡黄色油状物質。収率39%。

ESI/Mass: 448 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.74-1.84(1H, m), 2.22-2.34(1H, m), 2.37-2.47(1H, m), 2.48-2.71(5H, m), 2.75-2.85(1H, m), 2.90(6H, s), 3.18(1H, dd, J=7.7, 10.7Hz), 4.60-4.70(1H, m), 5.25-5.40(2H, bs), 6.68(2H, d, J=9.7Hz), 6.71-6.88(4H, m), 6.92-7.10(3H, m) 7.04(2H, d, J=9.7Hz)

これを実施例16と同様に4M塩化水素/酢酸エチルで処理し、表記化合物を褐色固体として得た。収率90%。

ESI/Mass: 448 [M+H⁺]

NMR(CD₃OD) δ : 1.86-2.08(1H, m), 2.10-2.27(1H, m), 2.40-2.53(1H, m), 2.60-2.74(1H, m), 3.12(2H, t, J=9.0Hz), 3.27(6H, s), 3.50(2H, t, J=9.0Hz), 3.64-3.84(2H, m), 4.06-4.16(1H, m), 5.00-5.08(1H, m), 5.10-5.19(1H, m), 6.73-7.07(4H, m), 7.17-7.42(3H, m), 7.47-7.67(4H, m)

〔実施例19〕

(R)-3-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン・2塩酸塩

(S)-3-メタンсульホニルオキシー-1-(3-ピロリジノフェネチル)ピロリジン

3-ピロリジノフェネチルメシラート (1.80g、4.00mmol)、(S)

—3—ピロリジノール塩酸塩 (0.50 g, 4.05 mmol)、炭酸カリウム (1.70 g, 12.3 mmol) をアセトニトリル (20 ml) に加え、100°Cで12時間攪拌した。アセトニトリルを減圧留去した後、水と酢酸エチルに分配した。酢酸エチル層から1M塩酸で目的物を抽出し、水層を中和してから再び酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、減圧下に溶媒を留去すると、(S)—3—ヒドロキシ—1—(3—ピロリジノフェネチル)ピロリジンが淡黄色固体として定量的に得られた。これをジクロロメタン (10 ml) に溶解し、0°Cでトリエチルアミン (0.76 ml, 5.49 mmol) とメタンスルホニルクロリド (0.39 ml, 5.03 mmol) を加えて一晩攪拌した。反応溶液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメタンに分配した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノール (95:5) を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R)—3—メタンスルフォニルオキシ—1—(3—ピロリジノフェネチル)ピロリジンが淡黄色油状物として得られた (1.30 g, 96%)。

ESI/Mass: 339 [M+H⁺]

NMR (CDCl₃) δ: 1.99(4H, m), 2.03-2.15(1H, m), 2.25-2.38(1H, m), 2.44-2.54(1H, m), 2.70-2.80(4H, m), 2.80-3.02(3H, m), 3.02(3H, s), 3.23-3.30(4H, m), 5.23(1H, m), 6.42(2H, m), 6.50(1H, d, J=7.5Hz), 7.14(1H, t, J=7.5Hz)

(R)—3—フルオロ—5, 11—ジヒドロ—5—[1—(3—ピロリジノフェネチル)ピロリジン—3—イル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン

アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム (88 mg, 2.2 mmol) をヘキサンで洗浄して、ジメチルスルホキシド (10 ml) に懸濁し、室温で30分間攪拌した後、3—フルオロ—5, 11—ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4]

オキサゼピン (0.43 g, 2.0 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。50℃で更に30分間攪拌した後、この溶液に (S)-3-メタンсульフォニル オキシ-1-(3-ピロリジノフェネチル) ピロリジン (0.34 g, 1.0 mmol) のジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を滴下して、70℃で2時間攪拌した。反応液を飽和食塩水と酢酸エチルに分配した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサンと酢酸エチル (1:1) を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R)-3-フルオロ-5,11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェネチル) ピロリジン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンが淡黄色油状物として得られた (0.19 g, 42%)。

ESI/Mass : 458 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.68-1.84(1H, m), 1.90-1.99(4H, m), 2.22-2.36(1H, m), 2.40-2.48(1H, m), 2.50-2.76(5H, m), 2.76-2.86(1H, m), 3.16-3.28(5H, m), 4.64(1H, m), 5.36(2H, m), 6.37-6.49(3H, m), 6.72-6.87(5H, m), 6.95(1H, d, J=6.6Hz), 7.12-7.28(1H, t, J=7.5Hz), 7.28(1H, d, J=6.6Hz)

これを実施例 16 と同様に 4 M 塩化水素/酢酸エチルで処理し、表記化合物を褐色固体として得た (69%)。

NMR(CD₃OD) δ : 1.90-2.08(1H, m), 2.10-2.30(5H, m), 2.35-2.55(1H, m), 2.60-2.78 (2H, m), 3.12(2H, t, J=8.1Hz), 3.30-3.48(1H, m), 3.53(1H, t, J=8.1Hz), 3.60-3.83(6H, m), 4.95-5.15(2H, m), 6.70-7.10(6H, m), 7.25-7.53(5H, m)

〔実施例 20〕

(R)-3-クロロ-5,11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジン-1-イルフェネチル) ピロリジン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン・2 塩酸塩

3-クロロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンと (R) - 3-メチルスルホニル-1- (3-ピロリジン-1-イルフェネチル) ピロリジンを使用して、実施例 19 と同様の操作により (R) - 3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5- [1- (3-ピロリジン-1-イルフェネチル) ピロリジン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンを淡黄色油状物として得た (0.20 g, 43%)。

ESI/Mass : 474 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.63-1.80(1H, m), 1.92-2.00(4H, m), 2.22-2.36(1H, m), 2.40-2.48(1H, m), 2.52-2.75(5H, m), 2.75-2.86(1H, m), 3.15-3.30 (5H, m), 4.60-4.70(1H, m), 5.38(2H, brs), 6.37-6.49(3H, m), 6.72-6.80(3H, m), 6.95(1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 7.04-7.14(3H, m), 7.24(1H, d, J=7.8Hz)

これを実施例 16 と同様に 4 M 塩化水素/酢酸エチルで処理し、表記化合物を褐色固体として得た (93%)。

ESI/Mass : 474 [M+H⁺]

NMR(CD₃OD) δ : 1.90-2.10(1H, m), 2.13-2.32(5H, m), 2.37-2.55(1H, m), 2.60-2.78 (2H, m), 3.10(2H, t, J=7.8Hz), 3.30-3.45(1H, m), 3.53(1H, t, J=7.8Hz), 3.58-3.81(5H, m), 4.00-4.12(1H, m), 4.95-5.18(2H, m), 6.70-7.10(4H, m), 7.16-7.50(7H, m)

〔実施例 21〕

(R) - 5, 11-ジヒドロ-5- [1- (3-ピロリジノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン・2 塩酸塩

(R) - 5, 11-ジヒドロ-5- [1- (3-ピロリジノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン

アセトニトリル (20 ml) 中に、(R) - 5, 11-ジヒドロ-5- (2-ピロリジルメチル) ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (240 mg, 0.

85 mmol、国際特許第9912925A1号記載の方法により調製)、3-ピロリジノフェネチルメシレート (253 mg、0.94 mmol)、炭酸ナトリウム (106 mg、1.0 mmol)、ヨウ化ナトリウム (10 mg、0.07 mmol) を加え、90°Cで6.5時間加熱還流した後、減圧下に溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルと飽和重曹水に分配した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液として最初にヘキサンと酢酸エチル (15:1) を用い、次いでヘキサンと酢酸エチル (2:1) に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R)-5,11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ [b, e] [1,4]オキサゼピンが淡黄色油状物質として得られた (208 mg、54%)。

ESI/Mass: 454 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.65-1.88(4H, m), 1.99-2.05(4H, m), 2.23-2.32(1H, m), 2.55-2.64(1H, m), 2.71-2.84(3H, m), 3.06-3.16(1H, m), 3.19-3.24(1H, m), 3.28-3.32(4H, m), 3.37(1H, dd, J=11.0, 14.3Hz), 4.15(1H, dd, J=4.0, 14.3Hz), 5.22(1H, d, J=13.0Hz), 5.34(1H, d, J=13.0Hz), 6.44-6.55(3H, m), 6.75-6.83(3H, m), 7.00-7.20(4H, m), 7.26-7.32(2H, m)

(R)-5,11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ [b, e] [1,4]オキサゼピン・2塩酸塩

(R)-5,11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ [b, e] [1,4]オキサゼピン (208 mg) のジクロロメタン (2 ml) 溶液に2M塩化水素/ジエチルエーテル2.0 mlを加え、2時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をヘキサン中で攪拌して固化させ、濾別することにより表記化合物を淡褐色固体として得た (220 mg、91%)。

ESI/Mass : 454 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.90-2.42(8H, m), 2.98-3.30(3H, m), 3.40-3.90(8H, m), 4.18-4.35(1H, m), 4.62-4.76(1H, m), 5.14(1H, d, J=13.0Hz), 5.30(1H, d, J=13.0Hz), 6.78-6.94(3H, m), 6.97-7.16(3H, m), 7.20-7.40(4H, m), 7.45(1H, s), 7.59(1H, s)

〔実施例 22〕

(R) - 5, 11 - ジヒドロ - 5 - [1 - (4 - ピロリジノフェネチル) ピロリジン - 3 - イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン・2 塩酸塩

(S) - 3 - ヒドロキシー - 1 - (4 - ピロリジノフェネチル) ピロリジン

アセトニトリル (200 ml) に 4 - ピロリジノフェネチルメシレート (13.45 g、50.0 mmol) と (S) - 3 - ピロリジノール塩酸塩 (5.56 g、45.0 mmol)、炭酸カリウム (18.63 g、135 mmol) を加え、90°C で 3 時間攪拌した。冷却後ろ過し、ろ液を減圧下で蒸発乾固去し、得られた残留物を水と酢酸エチルに分配した。酢酸エチル層から 1 M 塩酸で目的物を抽出し、水層を中和してから再び酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、減圧下に溶媒を留去すると、(S) - 3 - ヒドロキシー - 1 - (4 - ピロリジノフェネチル) ピロリジンが淡黄色固体として得られた (6.30 g、52%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.74-1.84(1H, m), 1.96-2.04(4H, m), 2.15-2.25(1H, m), 2.34-2.43(1H, m), 2.55-2.63(1H, m), 2.65-2.80(5H, m), 2.92-3.03(1H, m), 3.23-3.28(4H, m), 4.33-4.40(1H, m), 6.51(2H, d, J=9.3Hz), 7.06(2H, d, J=9.3Hz)

(S) - 3 - メタンсульフォニルオキシ - 1 - (4 - ピロリジノフェネチル) ピロリジン

(S) - 3 - ヒドロキシー - 1 - (4 - ピロリジノフェネチル) ピロリジン (6.30 g、23.4 mmol) をジクロロメタン 100 ml に溶解し、0°C でジイ

ソプロピルエチルアミン (5.28 ml、30.0 mmol) とメタンсульフォニルクロリド (2.34 ml、30.0 mmol) を加えて4時間攪拌した。反応液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメタンに分配した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンとメタノール (10 : 1) を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(S)-3-メタンсульフォニルオキシ-1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジンが淡黄色油状物として得られた (7.50 g、49%)。

ESI/Mass : 339 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.96-2.00(4H, m), 2.04-2.16(1H, m), 2.27-2.38(1H, m), 2.44-2.52(1H, m), 2.65-2.74(4H, m), 2.82-2.98(3H, m), 3.02(3H, s), 3.23-3.28(4H, m), 5.19-5.27(1H, m), 6.50(2H, d, J=9.3Hz), 7.05(2H, d, J=9.3Hz)

(R)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン・2塩酸塩

アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム (132 mg、3.3 mmol) をヘキサンで洗浄した後、ジメチルスルホキシド (10 ml) に懸濁し、室温で30分間攪拌した後、5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン (600 mg、3.0 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。50℃で30分間攪拌した後、この溶液に(S)-3-メタンсульフォニルオキシ-1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン (340 mg、1.0 mmol) のジメチルスルホキシド (5 ml) 溶液を滴下して、50℃で42時間攪拌した。反応液を飽和食塩水と酢酸エチルに分配した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサンと酢酸エチル (3 : 1) を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフ

エネチル) ピロリジン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンが淡黄色油状物として得られた (142 mg、32%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.72-1.84(1H, m), 1.96-2.04(4H, m), 2.22-2.41(2H, m), 2.49-2.71(5H, m), 2.80-2.89(1H, m), 3.22-3.27(5H, m), 4.67-4.74(1H, m), 5.30-5.50(2H, b), 6.48(2H, d, J=9.7Hz), 6.72-6.82(3H, m), 6.95-7.13(3H, m), 7.02(2H, d, J=9.7Hz), 7.26-7.33(2H, m)

これを実施例 21 と同様に 2 M 塩化水素/ジエチルエーテルで処理し、表記化合物を褐色固体として得た (83%)。

ESI/Mass : 440 [M+H⁺]

NMR(CD₃OD) δ : 1.90-2.08(1H, m), 2.10-2.30(5H, m), 2.35-2.55(1H, m), 2.60-2.78 (2H, m), 3.08(2H, t, J=10.0Hz), 3.23-3.38(1H, m), 3.47(1H, t, J=10.0Hz), 3.60-3.83(5H, m), 4.02-4.11(1H, m), 4.99-5.08(1H, m), 5.10-5.18(1H, m), 6.72-7.04(4H, m), 7.15-7.24(2H, m), 7.36-7.44(6H, m)

〔実施例 23〕

(R)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェネチル) ピロリジン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン・2塩酸塩

(S)-3-ヒドロキシ-1-(3-ピロリジノフェネチル) ピロリジン

アセトニトリル (20 ml) に実施例 21 で合成した 3-ピロリジノフェネチルメシレート (1.80 g、4.00 mmol) と (S)-3-ピロリジノール塩酸塩 (0.50 g、4.05 mmol)、炭酸カリウム (1.70 g、12.3 mmol) を加え、100℃で12時間攪拌した。アセトニトリルを減圧下で留去した後、水と酢酸エチルに分配した。酢酸エチル層から目的物を1M塩酸で抽出し、中和してから再び酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、減圧下に溶媒を留去すると、(S)-3-ヒドロキシ-1-(3-ピロリジノフェネチル) ピロリジンが淡黄色固体として得られた (1.04 g、100%)。

NMR(CDC13) δ : 1.68-1.80(1H, m), 1.91-2.02(4H, m), 2.13-2.25(1H, m), 2.30-2.40(1H, m), 2.55-2.63(1H, m), 2.67-2.80(5H, m), 2.89-2.98(1H, m), 3.15-3.25(4H, m), 4.28-4.39(1H, m), 6.39-6.42(2H, m), 6.50(1H, d, J=8.0Hz), 7.13(1H, t, J=8.0Hz)

(S) - 3 - メタンスルホニルオキシ - 1 - (3 - ピロリジノフェネチル) ピロリジン

(S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (3 - ピロリジノフェネチル) ピロリジン (1.04 g, 4.00 mmol) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、0°C でトリエチルアミン (0.76 ml, 5.49 mmol) とメタンスルホニルクロライド (0.39 ml, 5.03 mmol) を加えて一晩攪拌した。反応溶液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメタンに分配した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノール (95 : 5) を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(S) - 3 - メタンスルホニルオキシ - 1 - (3 - ピロリジノフェネチル) ピロリジンが淡黄色油状物として得られた (1.30 g, 96%)。

ESI/Mass : 339 [M+H⁺]

NMR(CDC13) δ : 1.96-2.02(4H, m), 2.03-2.15(1H, m), 2.25-2.38(1H, m), 2.44-2.54(1H, m), 2.70-2.80(4H, m), 2.80-3.02(3H, m), 3.02(3H, s), 3.23-3.30(4H, m), 5.20-5.28(1H, m), 6.42(2H, m), 6.50(1H, d, J=7.5Hz), 7.14(1H, t, J=7.5Hz)

(R) - 5, 11 - ジヒドロ - 5 - [1 - (3 - ピロリジノフェネチル) ピロリジン - 3 - イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン・2塩酸塩

アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム (132 mg, 3.3 mmol) をヘキサンで洗浄した後、ジメチルスルホキシド (10 ml) に懸濁し、室温で3

0分間攪拌した後、5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (600mg、3.0mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。50℃で30分間攪拌した後、この溶液に (S) -3-メタンスルフォニルオキシ-1-(4-ピロリジノフェネチル) ピロリジン (340mg、1.0mmol) のジメチルスルホキシド (5ml) 溶液を滴下して、50℃で42時間攪拌した。反応液を飽和食塩水と酢酸エチルに分配した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサンと酢酸エチル (3:1) を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R) -5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェネチル) ピロリジン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンが淡黄色油状物として得られた (225mg、51%)。

ESI/Mass: 440 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ: 1.74-1.84(1H, m), 1.95-2.00(4H, m), 2.23-2.34(1H, m), 2.34-2.43(1H, m), 2.49-2.57(1H, m), 2.61-2.76(5H, m), 2.81-2.88(1H, m), 3.23-3.29(4H, m), 4.67-4.76(1H, m), 5.30-5.50(2H, bs), 6.34-6.48(3H, m), 6.71-6.85(3H, m), 6.94-6.97(1H, m), 7.04-7.16(3H, m), 7.25-7.32(2H, m)

これを実施例21と同様に2M塩化水素/ジエチルエーテルで処理し、表記化合物を褐色固体として得た (78%)。

ESI/Mass: 440 [M+H⁺]

NMR(CD₃OD) δ: 1.90-2.08(1H, m), 2.10-2.30(5H, m), 2.35-2.55(1H, m), 2.60-2.78 (1H, m), 3.10(2H, t, J=10.0Hz), 3.25-3.40(1H, m), 3.25(2H, t, J=10.0Hz), 3.60-3.80(5H, m), 4.03-4.12(1H, m), 4.99-5.09(1H, m), 5.11-5.19(1H, m), 6.70-7.04(5H, m), 7.14-7.47(7H, m)

〔実施例24〕

5, 11-ジヒドロ-5-[2-[N-メチル-N-(3-ピロリジノフェネチル)

ル) アミノ] エチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン・2 塩酸塩

アセトニトリル (20 ml) 中に、5, 11-ジヒドロ-5-[2-(N-メチルアミノ) エチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (254 mg、1.00 mmol、国際特許第 0040570A1 号記載の方法により調製)、3-ピロリジノフェネチルメシレート (296 mg、1.10 mmol)、炭酸ナトリウム (138 mg、1.30 mmol)、ヨウ化ナトリウム (20 mg、0.13 mmol) を加え、90°C で 6.5 時間加熱還流した後、減圧下に溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルと飽和重曹水に分配した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液として最初にヘキサンと酢酸エチル (10 : 1) を用い、次いでヘキサンと酢酸エチル (3 : 1) に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、5, 11-ジヒドロ-5-[2-(N-メチル-N-(3-ピロリジノフェネチル) アミノ] エチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンが淡黄色油状物質として得られた (331 mg、78%)。

ESI/Mass : 428 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.96-2.00(4H, m), 2.32(3H, s), 2.61(4H, s), 2.66(2H, t, J=8.0Hz), 3.23-3.27(4H, m), 3.90(2H, t, J=8.0Hz), 5.29(2H, s), 6.32-6.44(3H, m), 6.77-6.84(3H, m), 7.00-7.14(4H, m), 7.25-7.32(2H, m)

これを実施例 21 と同様に 2 M 塩化水素/ジエチルエーテルで処理し、表記化合物を褐色固体として得た (81%)。

ESI/Mass : 428 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 2.28-2.40(4H, m), 2.85(3H, d, J=4.3Hz), 3.10-3.48(6H, m), 3.55-3.74(4H, m), 4.23-4.35(1H, m), 4.40-4.52(1H, m), 5.23(1H, d, J=14.3Hz), 5.25(1H, d, J=14.3Hz), 6.82-6.93(3H, m), 7.06-7.11(2H, m), 7.18(1H, d,

$J=8.7\text{Hz}$), 7.24-7.44(4H, m), 7.53(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.78(1H, m)

〔実施例 25〕

(R)-3-クロロ-5,11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェニル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン・2塩酸塩 (=実施例 8 の化合物)

N-[(4-ジメチルアミノフェニル)アセチル]-D-プロリンメチルエステル (4-ジメチルアミノフェニル)酢酸 (7.4 g, 41.3 mmol)、D-プロリンメチルエステル塩酸塩 (7.19 g, 43.4 mmol) の塩化メチレン (150 ml) 溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (6.1 g, 45.4 mmol)、および N-ジメチルアミノプロピル-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (8.7 g, 45.4 mmol) を加えた。この混合物を室温にて 6 時間攪拌したのち、トリエチルアミン (6.3 ml, 45.4 mmol) を加えた。これを室温にて一晩攪拌し、反応液を水 (200 ml)、5%重曹水 (200 ml)、水 (200 ml) にて逐次洗浄した。溶媒を減圧下に留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレンとメタノール (10:1) を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去し、標題化合物を褐色油状物として取得した (11.0 g, 83%)。

ESI/Mass: 291 $[M+H^+]$

NMR(CDCl_3) δ : 1.82-2.26(4H, m), 2.82-2.98(6H, m), 3.40-3.76(2H, m), 3.60(3H, s), 3.73(2H, s), 4.41-4.52(1H, m), 6.64-6.74(2H, m), 7.07-7.19(2H, m)

N-[(4-ジメチルアミノフェニル)アセチル]-D-プロリン

N-[(4-ジメチルアミノフェニル)アセチル]-D-プロリンメチルエステル (1.0 g, 3.4 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解させ、水 (10 ml) および 1M 水酸化ナトリウム水溶液 (3.7 ml, 3.7 mmol)

1)を加えた。室温にて一晚攪拌したのち、飽和塩化アンモニウム水溶液(15 ml)を加え、1 M塩酸にてpHを4付近に調整した。この混合物を減圧下に溶媒を留去した後、アセトンを加えて混合した。濾過を行なって濾液を取得し、減圧下にて溶媒を留去し、乾燥することで標題化合物を黄色固体として取得した(0.91 g、96%)。

ESI/Mass : 277 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.80-2.28(3H, m), 2.45-2.58(1H, m), 2.95(6H, s), 3.42-3.70(2H, m), 3.65(2H, s), 4.60-4.68(1H, m), 6.72-6.83(2H, m), 7.08-7.19(2H, m)

(R)-1-[(4-ジメチルアミノフェニル)アセチル]ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(2-ブロモ-4-クロロベンジルオキシ)フェニル]アミド

N-[(4-ジメチルアミノフェニル)アセチル]-D-プロリン(8.56 g、31.0 mmol)にトルエン(111 ml)、N-メチルモルホリン(3.85 ml、35.0 mmol)を加えた。氷浴下でここにクロロギ酸エチル(3.26 ml、34.1 mmol)を加え、2時間攪拌した。ここに、2-(2-ブロモ-4-クロロベンジルオキシ)アニリン塩酸塩(10.8 g、31.0 mmol)、およびN-メチルモルホリン(4.09 ml、37.2 mmol)を加え、室温にて一晚攪拌した。反応液に水(40 ml)を加え、有機層を水(40 ml)にて洗浄したのち、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレンとメタノール(30:1)を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去し、標題化合物を黄色固体として取得した(16.3 g、92%)。

ESI/Mass : 572 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.80-1.94(1.2H, m), 1.96-2.06(0.8H, m), 2.08-2.36(1.2H, m), 2.51-2.59(0.8H, m), 2.79 and 2.92(total 6.0H, each s), 3.45-3.75(4H, m),

4.53-4.59(0.2H, m), 4.81-4.87(0.8H, m), 4.94-5.13(0.3H, m), 5.13(1.7H, s), 6.47-6.69(2.0H, m), 6.84-7.14(5.1H, m), 7.19-7.26(0.9H, m), 7.51-7.68(1.9H, m), 8.26(0.1H, br s), 8.35-8.42(1.0H, m), 9.53(1H, br s)

(R) - {[2 - (3 - クロロ - 5, 11 - ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン - 5 - カルボニル) ピロリジン] - 1 - イル} - 2 - (4 - ジメチルアミノフェニル) エタノン

(R) - 1 - [(4 - ジメチルアミノフェニル) アセチル] ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - (2 - ブロモ - 4 - クロロベンジルオキシ) フェニル] アミド (1.73 g, 3.03 mmol) に炭酸カリウム (1.27 g, 9.19 mmol)、臭化銅 (I) (24.1 mg, 0.168 mmol)、4 - ピコリン (8.65 ml) を加えた。これを 145°C にて 20 時間加熱した後に、濾過して濾液を取得し、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレンとメタノール (20 : 1) を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去し、標題化合物を褐色固体として取得した (0.97 g, 66%)。

ESI/Mass : 490 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.52-2.34(4H, m), 2.92 and 2.96(total 6.0H, each s), 3.44-3.77(4.1H, m), 4.34-4.41(0.2H, m), 4.65-4.72(0.4H, m), 4.77-4.91(1.1H, m), 5.08-5.15(0.2H, m), 5.50-5.67(0.3H, m), 6.34-6.41(0.7H, m), 6.65-7.03(4.0H, m), 7.06-7.50(6.5H, m), 7.59(0.2H, br s), 7.91-7.96(0.2H, m), 8.11(0.1H, br s)

(R) - 3 - クロロ - 5, 11 - ジヒドロ - 5 - [1 - (4 - ジメチルアミノフェネチル) ピロリジン - 2 - イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン

(R) - {[2 - (3 - クロロ - 5, 11 - ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4]

オキサゼピン-5-カルボニル)ピロリジン]-1-イル}-2-(4-ジメチルアミノフェニル)エタノン(0.97g、1.98mmol)をテトラヒドロフラン(19.4ml)に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム(0.39g、1.04mmol)を加えた後、氷浴下にて三フッ化ホウ素テトラヒドロフラン錯体(1.69ml、13.9mmol)を加えた。反応液を37℃に42時間加熱したのち、水素化ホウ素ナトリウム(0.056g、1.5mmol)と三フッ化ホウ素テトラヒドロフラン錯体(0.24ml、1.99mmol)を加えた。反応液を37℃に24時間加熱したのち、氷浴下にて1.5M水酸化ナトリウム水溶液(16ml、24mmol)を加えた。反応液を60℃に12時間加熱したのち、トルエン(20ml)と水(10ml)に分配させた。有機層を取得し、減圧下にテトラヒドロフランを留去し、水(10ml)にて洗浄した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレンとメタノール(10:1)を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去し、標題化合物を褐色固体として取得した(0.67g、74%)。

ESI/Mass: 462 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.59-1.90(4H, m), 2.22-2.31(1H, m), 2.50-2.59(1H, m), 2.66-2.84(3H, m), 2.93(6H, s), 2.97-3.06(1H, m), 3.16-3.24(1H, m), 3.34(1H, dd, J=13.0, 9.4Hz), 4.07(1H, dd, J=13.0, 3.7Hz), 5.22(2H, s), 6.70-6.75(2H, m), 6.75-6.86(3H, m), 6.97-7.02(2H, m), 7.08-7.14(3H, m), 7.17(1H, d, J=7.9Hz)

(R)-3-クロロ-5,11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン・2塩酸塩

(R)-3-クロロ-5,11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフ

エネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (10.6 g、22.9 mmol) を2-プロパノール (100 ml) に溶解させ、4 M塩化水素/2-プロパノール (22.9 ml) を加えた。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物に4 M塩化水素/2-プロパノール (11.5 ml) を加えた。減圧下に溶媒を留去し、標題化合物を薄黄色固体として取得した (12.9 g、100%)。

ESI/Mass: 462 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ: 2.00-2.21(2H, m), 2.21-2.34(2H, m), 2.86-2.98(1H, m), 3.03-3.15(1H, m), 3.19(6H, s), 3.15-3.30(1H, m), 3.47-3.70(3H, m), 3.90-4.00(1H, m), 4.24(1H, dd, J=14.0, 7.2Hz), 4.65(1H, dd, J=14.0, 6.0Hz), 5.12(1H, d, J=12.7Hz), 5.40(1H, d, 12.7Hz), 6.87(1H, dd, J=7.8, 1.9Hz), 6.89-7.00(2H, m), 7.03-7.09(2H, m), 7.14(1H, d, J=1.9Hz), 7.18(1H, d, J=8.0Hz), 7.45(2H, d, J=8.4Hz), 7.79(2H, d, J=8.6Hz)

〔実施例26〕

(R)-2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン・2塩酸塩 (=実施例9の化合物)

(4-ピロリジノフェニル) 酢酸

酢酸パラジウム (22.3 mg、0.10 mmol)、(2-ビフェニル)-ジ-tert-ブチルホスフィン (59.8 mg、0.20 mmol)、ナトリウム-tert-ブトキシド (2.40 g、25.0 mmol) にトルエン (10 ml) を加え、(4-ブロモフェニル) 酢酸 (2.15 g、10.0 mmol) およびピロリジン (1.10 ml、13.2 mmol) を加えた。この混合物を70℃にて46時間加熱したのち、水 (20 ml) を加えた。水層のpHを2以下にしたのちにトルエンにて洗浄し、水層のpHを4~5に調整した。氷浴にてしぼら

く攪拌したのちに濾過し、標題化合物を淡黄色固体として取得した (1.1 g、54%)。

ESI/Mass : 206 [M+H⁺]

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.90-1.95(4H, m), 3.15-3.20(4H, m), 3.38(2H, s), 6.47(2H, d, J=8.4Hz), 7.03(2H, d, J=8.4Hz)

N-[(4-ピロリジノフェニル) アセチル] -D-プロリンメチルエステル

(4-ピロリジノフェニル) 酢酸 (2.05 g、10.0 mmol)、D-プロリンメチルエステル塩酸塩 (1.66 g、10.0 mmol) に塩化メチレン (20 ml) を加え、トリエチルアミン (1.55 ml、11.1 mmol)、および N-ジメチルアミノプロビル-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (2.11 g、11.0 mmol) を加えた。この混合物を室温にて4時間攪拌したのち、反応液を水 (10 ml)、水 (5 ml)、5%クエン酸水溶液 (5 ml)、5%重曹水 (5 ml) にて逐次洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧下に留去し、標題化合物を淡赤色固体として取得した (3.06 g、96%)。

NMR (CDCl₃) δ : 1.85-2.15(8H, m), 3.23-3.28(4H, m), 3.31-3.68(4H, m), 3.68-3.75(3H, m), 4.40-4.53(1H, m), 6.45-6.54(2H, m), 7.05-7.14(2H, m)

N-[(4-ピロリジノフェニル) アセチル] -D-プロリン

N-[(4-ピロリジノフェニル) アセチル] -D-プロリンメチルエステル (30.1 g、94.2 mmol) をテトラヒドロフラン (150 ml) に溶解させ、水 (134 ml) および 6M水酸化ナトリウム水溶液 (16.5 ml、99.2 mmol) を加えた。室温にて4時間攪拌したのち、6M塩酸 (16.6 ml、99.7 mmol) を加えた。この混合物のうち、テトラヒドロフランを減圧下に留去した後、冷蔵庫にて一晩静置した。これを濾過し、減圧下に乾燥することで標題化合物を淡紫色固体として取得した (23.4 g、82%)。

ESI/Mass : 303 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.85-2.05(7H, m), 2.45-2.55(1H, m), 3.23-3.29(4H, m), 3.45-3.70(4H, m), 4.60-4.64(1H, m), 6.48-6.55(2H, m), 7.07-7.11(2H, m)

(R) - 1 - [(4-ピロリジノフェニル) アセチル] ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - (2-ブロモ - 5-フルオロベンジルオキシ) フェニル] アミド

N - [(4-ピロリジノフェニル) アセチル] - D-プロリン (2.90 g、9.59 mmol) にトルエン (37.8 ml)、N-メチルモルホリン (1.10 g、10.8 mmol) を加えた。氷浴下でクロロギ酸エチル (1.14 g、10.5 mmol) を加え、2時間攪拌した。ここに、2 - (2-ブロモ - 5-フルオロベンジルオキシ) アニリン塩酸塩 (3.19 g、9.59 mmol)、およびN-メチルモルホリン (1.16 g、11.5 mmol) を加え、16時間かけて室温に昇温した。ここに水 (30 ml)、クエン酸 (1.61 g)、トルエン (10 ml) を加えて分配させ、有機層を水 (10 ml)、水 (10 ml)、6.7% 重曹水 (10 ml)、6.7% 重曹水 (10 ml)、水 (10 ml)、水 (10 ml) にて逐次洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下に溶媒を留去して、標題化合物を薄黄色固体として取得した (5.13 g、93%)。

ESI/Mass : 580 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.77-2.20(7H, m), 2.48-2.57(1H, m), 3.14-3.25(4H, m), 3.42-3.67(4H, m), 4.80-4.88(1H, m), 5.11(2H, s), 6.29-6.46(2H, m), 6.80-7.10(6H, m), 7.43-7.61(2H, m), 8.26-8.39(1H, m), 9.57(1H, s)

(R) - {[2 - (2-フルオロ - 5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン - 5-カルボニル) ピロリジン] - 1-イル} - 2 - (4-ピロリジノフェニル) エタノン

(R) - 1 - [(4-ピロリジノフェニル) アセチル] ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - (2-ブロモ - 5-フルオロベンジルオキシ) フェニル] アミド (5.0 g、8.61 mmol) に炭酸カリウム (3.58 g、25.9 mmol)、臭

化銅 (I) (63.5 mg、0.443 mmol)、4-ピコリン (25 ml) を加えた。これを 145°C にて 21 時間加熱した後に、濾過を行なって濾液を取得し、減圧下に溶媒を留去した。この混合物をトルエンと 9.5% クエン酸水溶液に分配させ、有機層を 9.5% クエン酸水溶液にて 2 回洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレンとメタノール (97:3) を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去し、標題化合物を紫色固体として取得した (4.16 g、97%)。

ESI/Mass: 500 [M+H⁺]

NMR (CDCl₃) δ: 1.60-2.40 (8H, m), 3.14-3.35 (4H, m), 3.39-3.75 (4H, m), 4.29-5.68 (3H, m), 6.32-6.60 (3H, m), 6.77-8.11 (8H, m)

(R) - 2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン

(R) - {[2-(2-フルオロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン-5-カルボニル)ピロリジン]-1-イル}-2-(4-ピロリジノフェニル)エタノン (3.79 g、7.59 mmol) をテトラヒドロフラン (48 ml) に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム (1.52 g、40.2 mmol) を加えた後、氷浴下にて三フッ化ホウ素テトラヒドロフラン錯体 (7.38 g、49.5 mmol) を加えた。反応液を 37°C に 66 時間加熱したのち、氷浴下にて 1.5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (48 ml、75 mmol) を加えた。反応液を 60°C に 13 時間加熱したのち、トルエン (30 ml) を加えた。有機層を取得し、減圧下に溶媒を留去して 21.0 g とし、トルエン (12 ml) を加えた。これを水 (10 ml) にて 2 回洗浄し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレンとメ

タノール (97 : 3) を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去し、標題化合物を紫色固体として取得した (2.95 g、82%)。

ESI/Mass : 472 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.59-1.90(4H, m), 1.90-2.10(4H, m), 2.18-2.30(1H, m), 2.42-2.58(1H, m), 2.62-2.83(3H, m), 2.92-3.08(1H, m), 3.12-3.38(6H, m), 4.08(1H, dd, J=12.8, 3.0Hz), 5.16(1H, d, J=11.8Hz), 5.30(1H, d, J=11.8Hz), 6.54(2H, d, J=8.5Hz), 6.72-6.86(3H, m), 6.93-7.12(6H, m)

(R)-2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン・2塩酸塩

(R)-2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン (12.04 g、25.5 mmol) を2-プロパノール (250 ml) に溶解させ、4M塩化水素/2-プロパノール (17.0 ml) を加えた後、室温にて0.5時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物に、2-プロパノール (約50 mL) を加え、減圧下に溶媒を留去することを4回繰り返し、標題化合物を薄赤色固体として取得した (14.89 g、100%)。

ESI/Mass : 472 [M+H⁺]

NMR(DMSO-d₆) δ : 1.76-2.19(8H, m), 2.89-3.25(4H, m), 3.33-3.54(5H, m), 3.54-3.67(2H, m), 4.10(1H, dd, J=13.6, 7.5Hz), 4.39(1H, dd, J=13.6, 6.5Hz), 5.18(1H, d, J=12.0Hz), 5.44(1H, d, J=12.1Hz), 6.72-6.78(1H, m), 6.83-6.90(2H, m), 6.96-7.27(6H, m), 7.31-7.38(2H, m)

〔実施例27〕

(R)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン (=実施例22の

化合物)

(R) - N - [1 - (4 - ピロリジノフェネチル) ピロリジン - 3 - イル] - 2 - (2 - ブロモベンジルオキシ) アニリン

アルゴン気流下、2 - (2 - ブロモベンジルオキシ) アニリン (1. 15 g、4. 13 mmol) に (S) - 3 - メタンсульフォニルオキシ - 1 - (4 - ピロリジノフェネチル) ピロリジン (0. 30 g、0. 89 mmol) を加え、アセトニトリル (50 ml) に溶解させた。ここに炭酸カリウム (1. 62 g、11. 7 mmol) を加え、85 時間還流させた。その後アセトニトリル (15 ml) を加え、さらに 48 時間還流させた。反応液をセライトにて濾過して濾液を取得し、減圧下に溶媒を留去して、標題化合物を褐色油状の混合物として取得した (1. 40 g)。

ESI/Mass : 520 [M+H⁺]

(R) - 5, 11 - ジヒドロ - 5 - [1 - (4 - ピロリジノフェネチル) ピロリジン - 3 - イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン

アルゴン気流下、(R) - N - [1 - (4 - ピロリジノフェネチル) ピロリジン - 3 - イル] - 2 - (2 - ブロモベンジルオキシ) アニリン (1. 40 g、混合物として) に炭酸カリウム (1. 71 g、12. 4 mmol)、臭化銅 (I) (53 mg、0. 37 mmol) およびトルエン (30 ml) を加えた。反応液を加熱下に 53 時間還流させ、臭化銅 (I) (60 mg、0. 42 mmol) を加えた。反応液を加熱下にさらに 50 時間還流させ、さらにトルエン (10 ml)、炭酸カリウム (1. 04 g、7. 52 mmol) および臭化銅 (I) (42 mg、0. 29 mmol) を加えた。さらに反応液を加熱下に 48 時間還流させた後、セライトにて濾過し、濾液に水を加えた。有機層を取得し、硫酸ナトリウムにて乾燥させ、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物 (1. 12 g) のうち 187 mg を高速液体クロマトグラフィーに付し、アセトニトリルと水 (20 : 80 から 7

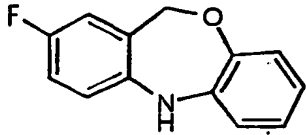
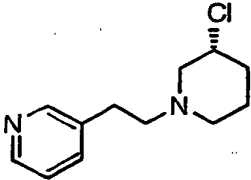
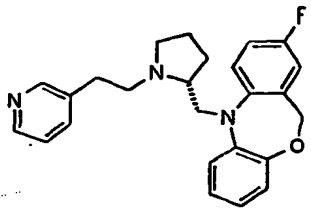
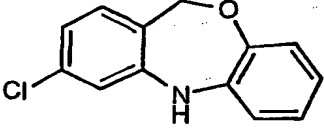
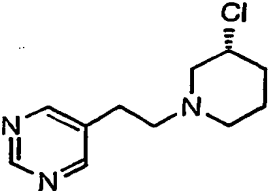
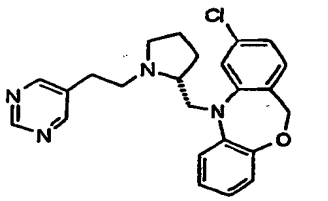
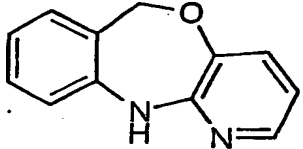
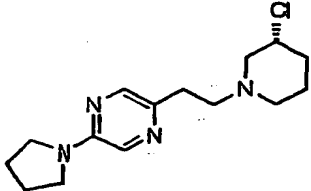
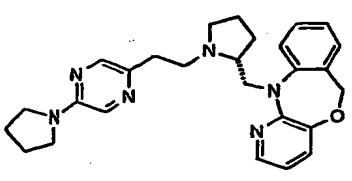
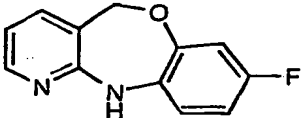
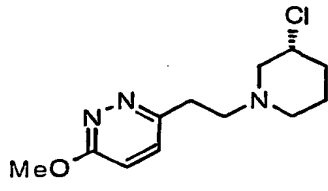
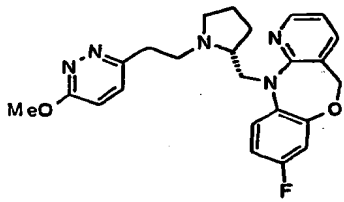
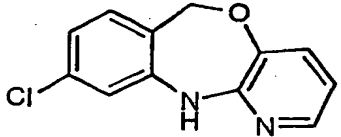
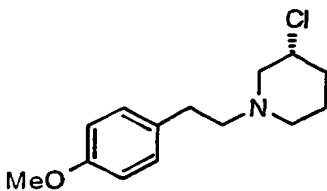
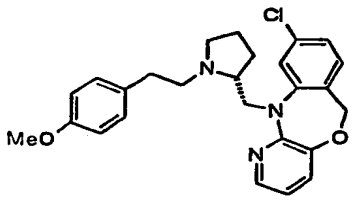
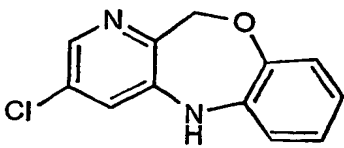
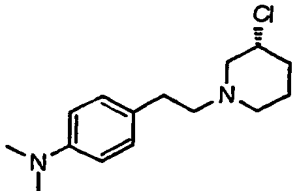
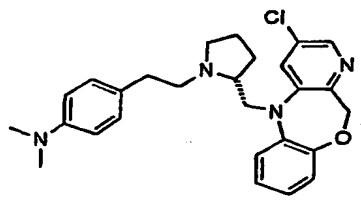
0 : 30までのグラジエント)を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、塩化メチレンと飽和重曹水に分配させた。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥させたのち、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物を薄層シリカゲルクロマトグラフィに付し、ヘキサンと酢酸エチル(1 : 5)を用いて展開した。適当な部位のシリカゲルを集め、塩化メチレンとメタノール(3 : 1)の混合溶媒にて溶出した。溶出液を集め、減圧下に溶媒を留去し、標題化合物を白色固体として取得した(25.5mg、2工程収率39%)。

ESI/Mass : 440 [M+H⁺]

NMR(CDCl₃) δ : 1.72-1.84(1H, m), 1.92-2.05(4H, m), 2.24-2.49(2H, m), 2.49-2.77(5H, m), 2.82-2.94(1H, m), 3.18-3.36(5H, m), 4.68-4.79(1H, m), 5.19-5.62(2H, m), 6.48(2H, d, J=8.4Hz), 6.70-6.85(3H, m), 6.95(1H, dd, J=7.8, 1.6Hz), 7.02(2H, d, J=8.6Hz), 7.03-7.14(2H, m), 7.25-7.35(2H, m)

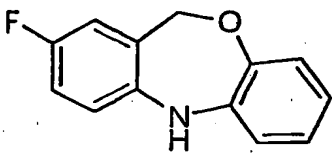
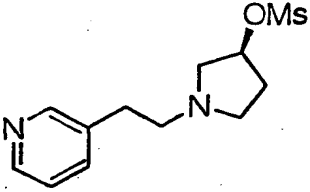
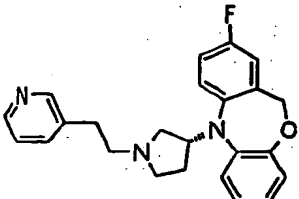
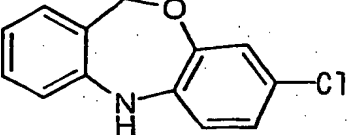
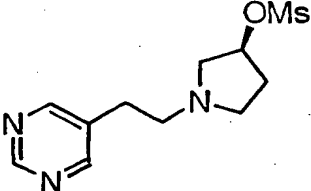
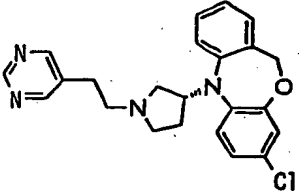
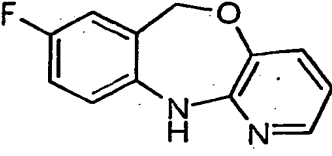
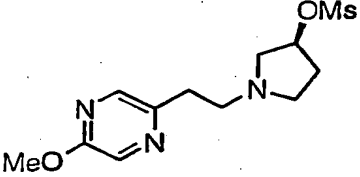
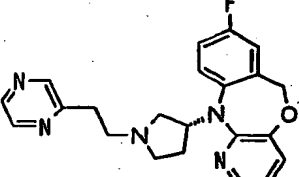
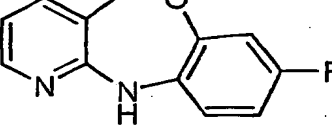
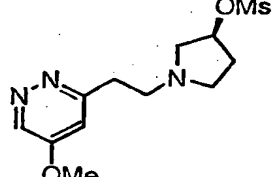
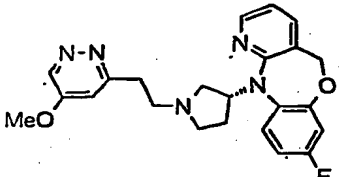
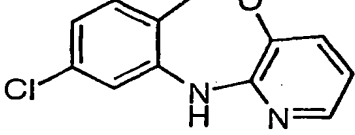
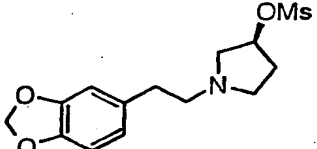
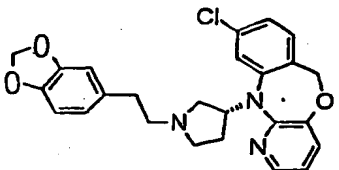
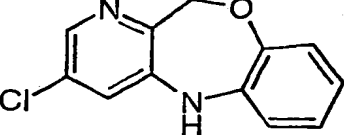
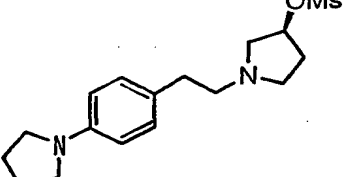
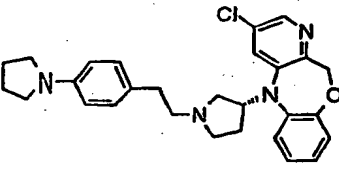
〔実施例28〕

実施例1と同様の方法により、3-フルオロ-5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピンの代わりに表1に示した化合物[V]を、(R)-3-クロロ-1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジンの代わりに表1に示した化合物[VI]を用いることにより、表1に示した化合物[II]を調製することが出来る。

表1		
原料 [V]	原料 [VI]	生成物 [II]
		
		
		
		
		
		

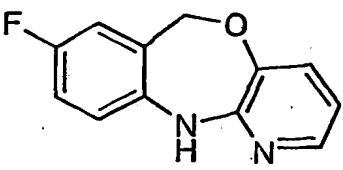
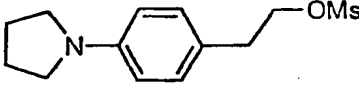
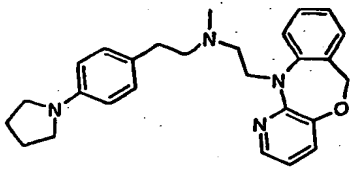
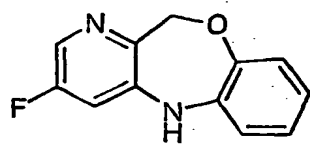
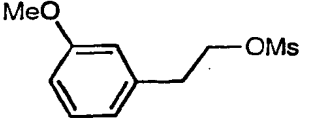
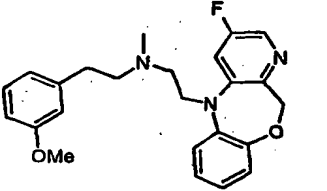
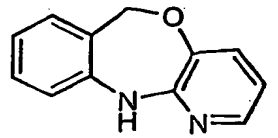
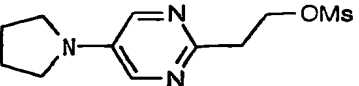
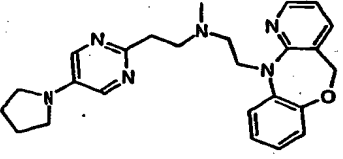
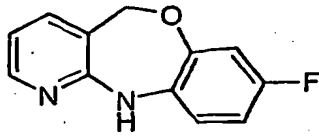
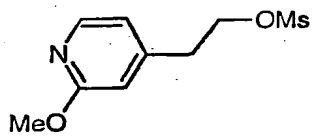
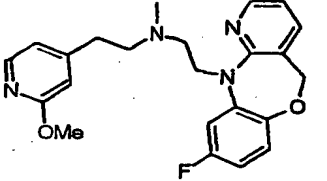
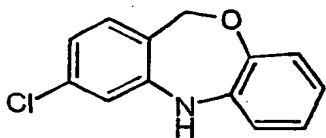
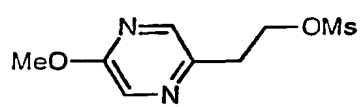
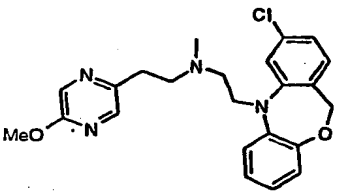
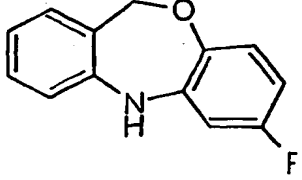
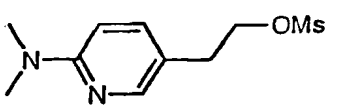
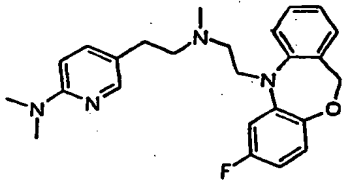
〔実施例 29〕

実施例 16 と同様の方法により、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ
〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピンの代わりに表 2 に示した化合物〔V〕を、(S)
-1-(4-ジメチルアミノフェネチル)-3-メタンスルフォニルオキシピロ
リジンの代わりに表 2 に示した化合物〔XI〕を用いることにより、表 2 に示した
化合物〔III〕を調製することが出来る。

表2 原料 [V]	原料 [XI]	生成物 [III]
		
		
		
		
		
		

〔実施例 30〕

実施例 24 と同様の方法により、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ
〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピンの代わりに表 3 に示した化合物〔V〕を、3-
ピロリジノフェネチルメシレートのために表 3 に示した化合物〔X〕を用いるこ
とにより、表 3 に示した化合物〔IV〕を調製することが出来る。

表 3		
原料 [V]	原料 [X]	生成物 [IV]
		
		
		
		
		
		

<製剤例>

以下に製剤例を記載する。

〔製剤例 1〕

下記混合物を常法に従って混合し、打錠することにより、1錠当り主薬50mgを含有する錠剤を得た。

実施例 8 の化合物	50 mg
乳糖	200 mg
結晶セルロース	40 mg
ステアリン酸マグネシウム	5 mg

〔製剤例 2〕

下記混合物を常法に従って造粒し、顆粒剤とした。

実施例 8 の化合物	50 mg
乳糖	90 mg
トウモロコシ澱粉	60 mg
タルク	30 mg
ステアリン酸マグネシウム	10 mg

<試験例>

次に本発明化合物の薬理試験について記載する。

〔試験例 1〕 In vitro カルシウムチャネル拮抗作用（血管）

Crj : CD 雄性ラット（8週齢～12週齢）の胸部大動脈を摘出し、らせん標本を作製した。この血管標本を混合ガス（酸素95%、二酸化炭素5%）を通気した37℃のタイロード液中に懸垂した。血管の張力変化は、トランスデューサーを介し、ペン書きレコーダー上に等尺性を記録した。高カリウム収縮は、栄養液をタイロード液からカリウム-タイロード液（94.6mMのNaCl、45.0mMのKCl、1.8mMのCaCl₂、1.04mMのMgCl₂、0.4mMのNaH₂

PO_4 、11.9mMの NaHCO_3 、5.55mMのグルコース)に置換することにより惹起させた。被験化合物の高カリウム収縮抑制作用は、30分前処置により評価した。カルシウムチャネル拮抗活性は収縮の50%抑制を示す被験化合物濃度(IC_{50} 値)として表4に示した。

〔試験例2〕 In vitro カルシウムチャネル拮抗作用(回腸)

Crj:CD雄性ラット(8週齢~12週齢)の回腸を回盲部より3cmの部分から摘出した。この回腸標本を混合ガス(酸素95%、二酸化炭素5%)を通気した37°Cのタイロード液中に懸垂した。回腸の張力変化は、トランスデューサーを介し、ペン書きレコーダー上に等張性を記録した。高カリウム収縮は、栄養液をタイロード液からカリウム-タイロード液(95.6mMの NaCl 、45.0mMの KCl 、1.8mMの CaCl_2 、1.04mMの MgCl_2 、0.4mMの NaH_2PO_4 、11.9mMの NaHCO_3 、5.55mMのグルコース)に置換することにより惹起させた。被験化合物の高カリウム収縮抑制作用は、30分前処置により評価した。カルシウムチャネル拮抗活性は収縮の50%抑制を示す被験化合物濃度(IC_{50} 値)として表1に示した。又、血管に対する IC_{50} 値と回腸に対する IC_{50} 値の比を選択性として表4に併せて示した。

表 4

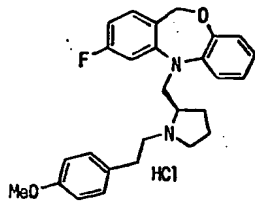
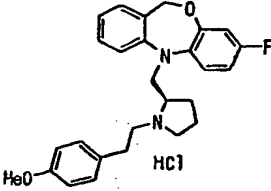
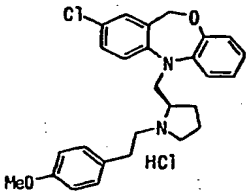
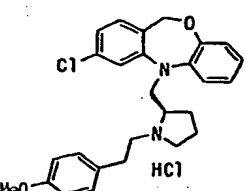
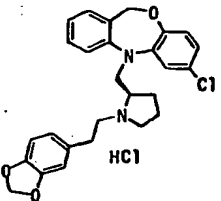
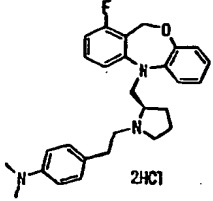
实施例 番号	構造式	IC ₅₀ (nM) 血管 ^{a)}	IC ₅₀ (nM) 回腸 ^{b)}	選択性 a/b
1		163.0	22.0	7.4
2		186.3	19.0	9.8
3		556.7	39.0	14.3
4		107.0	17.5	6.1
5		590.3	71.0	8.3
6		631.0	79.7	7.9

表 4 (続き)

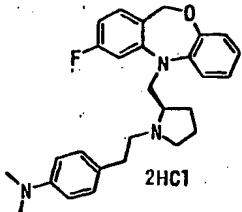
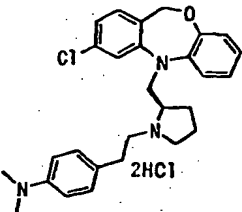
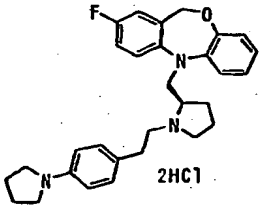
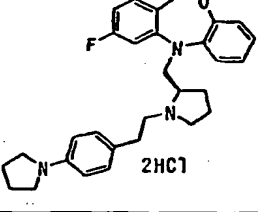
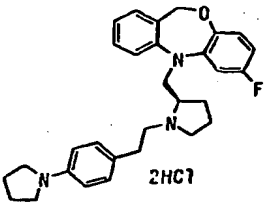
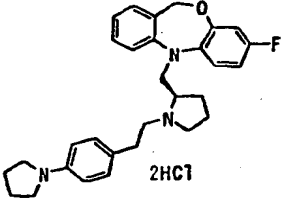
7	 2HCl	121.0	19.8	6.1
8	 2HCl	236.0	6.1	38.7
9	 2HCl	134.7	15.0	9.0
10	 2HCl	142.7	12.6	11.3
11	 2HCl	145.0	11.0	13.2
12	 2HCl	193.3	14.2	13.6

表 4 (続き)

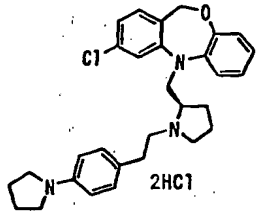
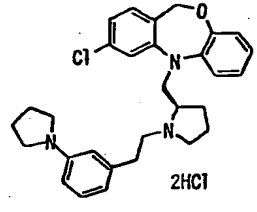
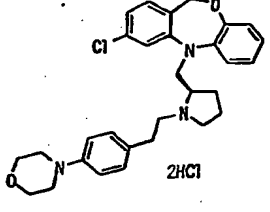
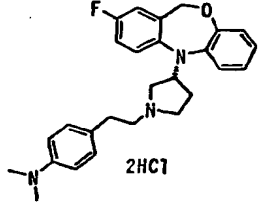
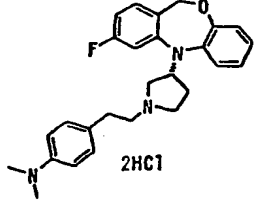
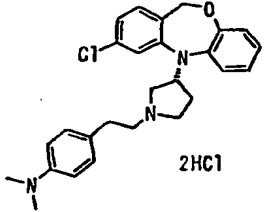
13	 2HCl	156.7	15.3	10.2
14	 2HCl	611.3	82.5	7.4
15	 2HCl	22.7	9.0	2.5
16	 2HCl	92.7	12.0	7.7
17	 2HCl	64.0	8.4	7.6
18	 2HCl	42.3	5.6	7.6

表 4 (続き)

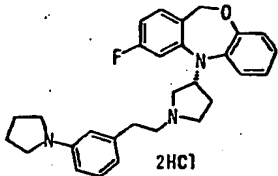
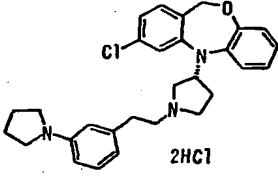
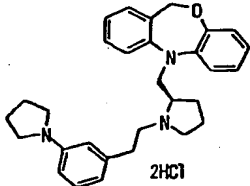
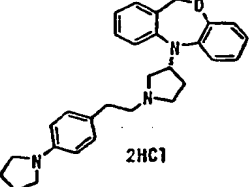
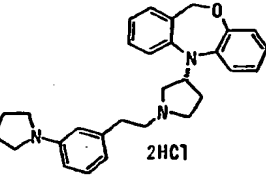
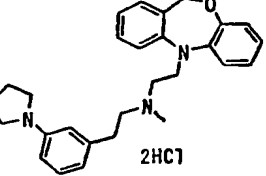
実施例 番号	構造式	IC ₅₀ (nM) 血管 ^{a)}	IC ₅₀ (nM) 回腸 ^{b)}	選択性 a/b
19	 2HCl	95.3	15.3	6.2
20	 2HCl	67.3	11.1	6.1
21	 2HCl	813.3	59.5	13.7
22	 2HCl	114.3	13.3	8.6
23	 2HCl	158.3	17.3	9.2
24	 2HCl	274.0	33.8	8.1

表4に示した結果から明らかであるように、本発明化合物は、極めて強いカルシウムチャネル拮抗効果を有し、特に腸管選択性が高いカルシウムチャネル拮抗薬であることが確認された。国際特許第9912925A1号、国際特許第0040570A1号には同じ方法による種々の5,11-ジヒドロジベンゾ〔b,e〕〔1,4〕オキサゼピン誘導体のカルシウム拮抗作用が記載されているが、本発明化合物は腸管に対する拮抗作用ないし腸管選択性において、これらの化合物を上回ることが示された。

〔試験例3〕In vivo マウス 5-ハイドロキシトリプトファン (5-HTP) 誘発排便モデルに対する作用

G.J.Sanger らの方法 (British Journal of Pharmacology, 130: 706-712,2000) に準じて行なった。

SLC:ICR 雄性マウス 6週齢を、マウス用ステンレス製五連ケージに移し、1時間以上馴化させた後、被験化合物を経口投与した (n=10)。その30分後に 5-HTP を 10mg/5mL/kg (5-HTP を使用しない群は生理食塩液を 5mL/kg) を皮下投与した。その直後から30分間に排出する糞の状態 (0:正常便および糞なし、1:下痢あるいは軟便) としてスコア化) を各個体ごとに観察した。媒体 (5-HTP 有) 群から媒体 (5-HTP 無) 群を差し引いたスコア値を100%とし、50%抑制を示す被験化合物用量 (ID50 値) として算出した。

実施例8のID50値は8.3mg/kgであった。

〔試験例4〕In vivo ラット結腸拡張腹痛モデルにおける腹痛閾値上昇作用

斉藤ら (Anesth. Analg. 1998; 87:382-387) の方法に準じた。

Crj:CD雄性ラット (250-350g) を用い、被験化合物を経口投与した (n=8)。結腸拡張用バルーン (長さ:7cm) は、血圧測定用のトランスデューサーに接続した。一日絶食したラットを軽度エーテル麻酔下に、肛門から非侵襲的にバルーンの末端から1cmの位置まで挿入した。結腸拡張用バルーンの内圧が100 mmHg

(cut off値) に達するまで、水を0.9 ml/minの速度で結腸拡張用バルーンに注入した。結腸を拡張している際、目視による腹筋収縮が認められた時点の結腸拡張用バルーン内圧をそれぞれ腹痛閾値とした。結腸拡張の間隔は5分以上の間をおいた。

鎮痛効果は、以下の式より求めた。鎮痛効果 (%) = (薬物処置後の腹痛閾値 - 薬物未処置時の腹痛閾値) / (100 - 薬物未処置時の腹痛閾値) X 100。鎮痛効果は、50 % 抑制を示す被験化合物用量 (ID50) として算出した。

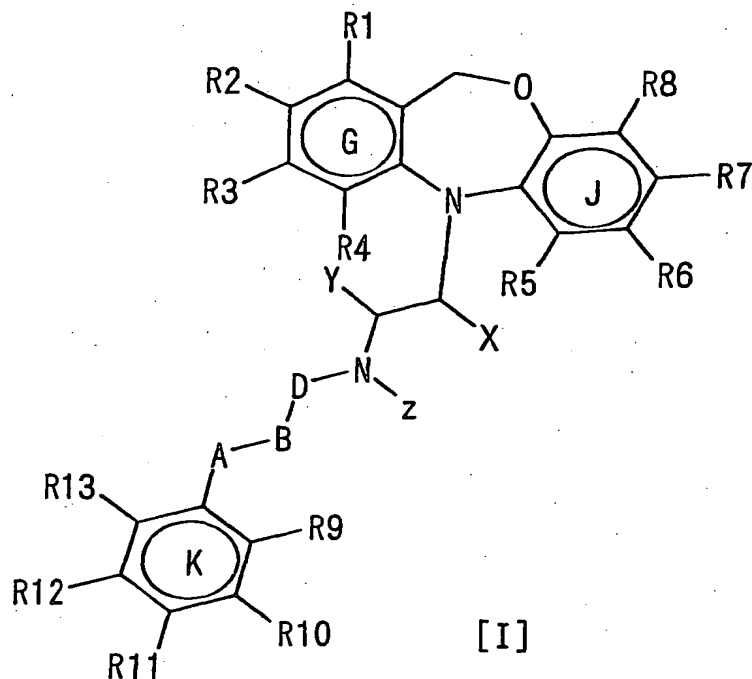
実施例 8 の ID50 値は 2.6 mg/kg であり、実施例 12 の ID50 値は 1.9 mg/kg であった。

また、正常血圧ラットにおいて、本発明の被験化合物を経口投与しても、血圧、心拍数共に影響が少ないことが確認された。

以上の試験例から明らかなように、本発明化合物は、機能性消化管疾患、特に過敏性腸症候群のような腸疾患の治療剤・予防薬として優れた効果を発揮し得る。

請求の範囲

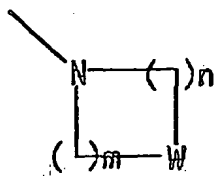
1. 一般式〔I〕で表される5, 11-ジヒドロジアリール〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理的に許容されるその塩、それらの水和物又は溶媒和物。



〔式中、環G、J、Kはそれぞれベンゼン環または含窒素芳香環を表す。R¹～R⁸は同一でも異なってもよく、ハロゲン原子又は水素原子を表し、R⁹～R¹³は同一でも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基又は低級アルキルアミノ基及びそれらの低級アシル体、低級ジアルキルアミノ基、環状アルキルアミノ基を表すか、又はR⁹とR¹⁰、若しくはR¹⁰とR¹¹は一緒になって-O(CH₂)_nO-基(nは1、2又は3)を表す。AはCH₂、CHOH、CO、又はOのいずれか、BはCH₂、CHOH又はCOのいずれか、又はA-BがCH=CHを表し、DはCH₂、CH₂-CH₂又はCH₂-CH₂-CH₂のいずれか、或いはB-Dが

CH_2 を表す。XとZはお互いに結合して CH_2-CH_2 又は $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ のいずれかを表し、そのときにYは水素原子を表す。或いは、YとZはお互いに結合して $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ 又は $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ のいずれかを表し、そのときにXは水素原子を表す。XとZ、及びYとZがいずれもお互いに結合しないときXとYは水素原子を表し、Zは低級アルキル基を表す。

但し、 $\text{R}^9 \sim \text{R}^{13}$ のいずれかが式[E]で表される環状アミノ基である場合、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^8$ はハロゲン原子又は水素原子のいずれでもよいが、 $\text{R}^9 \sim \text{R}^{13}$ のいずれもが式[E]で表される環状アミノ基でない場合には、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^8$ のいずれか1つないし2つがハロゲン原子であり他は水素原子を表すものとする。



[E]

〔式中、n、mは1又は2を表し、Wは炭素原子、低級アルキル基で置換されていてもよい窒素原子、酸素原子、硫黄原子を表す。〕

2. 環G、Jがいずれもベンゼン環である請求項1記載の5, 11-ジヒドロジアリール〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

3. 環G、Jのいずれか一方がピリジン環であり、他方がベンゼン環である請求項1記載の5, 11-ジヒドロジアリール〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

4. 環Kがベンゼン環である請求項1～3のいずれか記載の5, 11-ジヒドロジアリール〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的

に許容されるその塩又はそれらの水和物。

5. 環Kがピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピリダジン環のいずれかである請求項1～3のいずれか記載の5, 11-ジヒドロジアリール〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

6. 環G、J及びKがいずれもベンゼン環である請求項1記載の5, 11-ジヒドロジアリール〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

7. XとZがお互いに結合して $\text{CH}_2 - \text{CH}_2$ 又は $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2$ を表し、Yが水素原子である請求項1～6のいずれか記載の5, 11-ジヒドロジアリール〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

8. YとZがお互いに結合して $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2$ 又は $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2$ を表し、Xが水素原子である請求項1～6のいずれか記載の5, 11-ジヒドロジアリール〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

9. XとYが水素原子であり、Zが低級アルキル基である請求項1～6記載の5, 11-ジヒドロジアリール〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

10. R^{10} 、 R^{11} のうちいずれか一つ、或いは双方がメトキシ基であるか、或いは R^{10} と R^{11} が一緒になってメチレンジオキシ基を表し、 R^9 及び R^{12} 、 R^{13} が水素原子である請求項1～9のいずれか1項記載の5, 11-ジヒドロジアリール〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

11. R^{11} がメトキシ基であり、 R^9 、 R^{10} 及び R^{12} 、 R^{13} が水素原子である請求

項1～9のいずれか1項記載の5, 11-ジヒドロジアリール〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

12. R^{10} 、 R^{11} のいずれか1つがアミノ基又は低級アルキルアミノ基及びそれらの低級アシル体、低級ジアルキルアミノ基、或いは環状アルキルアミノ基であり、他が水素原子である請求項1～9のいずれか1項記載の5, 11-ジヒドロジアリール〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

13. R^{10} 、 R^{11} のいずれか1つが式[E]で表される環状アミノ基であり、他が水素原子である請求項1～9のいずれか1項記載の5, 11-ジヒドロジアリール〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

14. $R^1 \sim R^8$ のいずれもが水素原子である請求項13記載の5, 11-ジヒドロジアリール〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

15. $R^1 \sim R^8$ のいずれか1つがフッ素原子又は塩素原子であり、他が水素原子である請求項1～13のいずれか1項記載の5, 11-ジヒドロジアリール〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

16. R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 のいずれか1つがフッ素原子又は塩素原子であり、他が水素原子である請求項1～13のいずれか1項記載の5, 11-ジヒドロジアリール〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

17. A、B-Dの双方が CH_2 である請求項1～16のいずれか1項記載の5, 11-ジヒドロジアリール〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異

性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

18. Xの結合した炭素原子の絶対配置がR体である請求項7記載の5, 11-ジヒドロジアリール〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

19. Xの結合した炭素原子の絶対配置がS体である請求項7記載の5, 11-ジヒドロジアリール〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

20. Yの結合した炭素原子の絶対配置がR体である請求項8記載の5, 11-ジヒドロジアリール〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

21. Yの結合した炭素原子の絶対配置がS体である請求項8記載の5, 11-ジヒドロジアリール〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

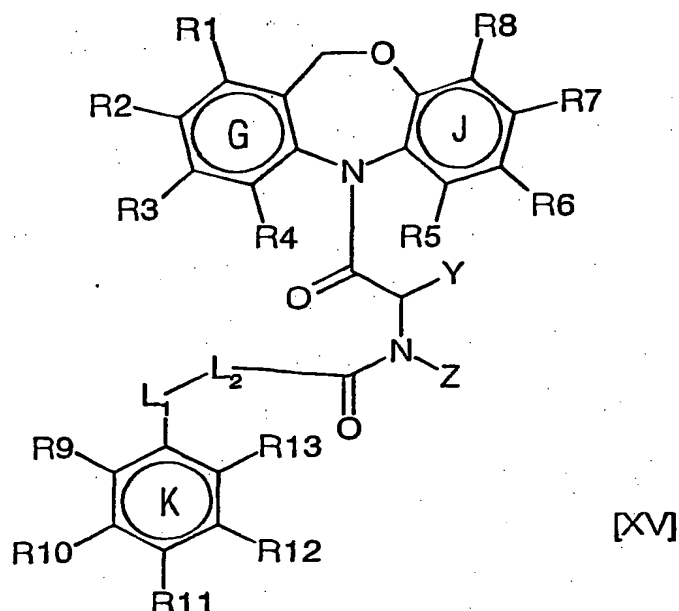
22. 請求項1～5及び7～21のいずれか1項記載の5, 11-ジヒドロジアリール〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物を有効成分とする医薬組成物。

23. 請求項6記載の5, 11-ジヒドロジアリール〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物を有効成分とする医薬組成物。

24. 請求項1～21のいずれか1項記載の5, 11-ジヒドロジアリール〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物を有効成分とする機能性消化管疾患の治療用又は予防用医薬組成物。

25. 機能性消化管疾患が、消化管運動機能疾患である請求項24記載の治療用又は予防用医薬組成物。

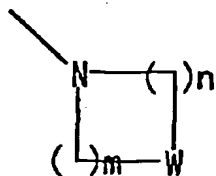
26. 一般式〔XV〕で表される5, 11-ジヒドロジアリール〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体及びその塩。



〔式中、環G、J、Kはそれぞれベンゼン環または含窒素芳香環を表す。R¹～R⁸は同一でも異なってもよく、ハロゲン原子又は水素原子を表し、R⁹～R¹³は同一でも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基又は低級アルキルアミノ基及びそれらの低級アシル体、低級ジアルキルアミノ基、環状アルキルアミノ基を表すか、又はR⁹とR¹⁰、若しくはR¹⁰とR¹¹は一緒になって-O(CH₂)_n-基（nは1、2又は3）を表す。L₁はCH₂、CHOH、Oのいずれか、L₂はCH₂、CHOH、CH₂-CH₂、CHOH-CH₂、CH₂-CH₂-CH₂、CHOH-CH₂-CH₂のいずれか、又はL₁とL₂でCH₂、CHOH、CH=CHを表す。YとZはお互いに結合してCH₂-CH₂-CH₂又はCH₂-CH₂-CH₂-CH₂を表すか、又はYとZはお互いに結合しないときYは水素原子を表し、Zは低級アルキル基を表す。

但しR⁹～R¹³のいずれかが式〔E〕で表される環状アミノ基である場合、R¹

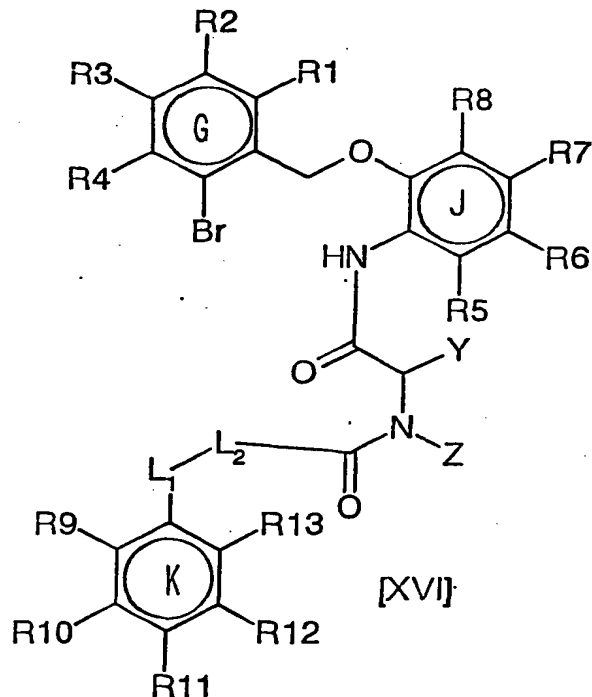
～R⁸はハロゲン原子又は水素原子のいずれでもよいが、R⁹～R¹³のいずれもが式〔E〕で表される環状アミノ基でない場合には、R¹～R⁸のいずれか1つないし2つがハロゲン原子であり他は水素原子を表すものとする。



〔E〕

〔式中、n、mは1又は2を表し、Wは炭素原子、低級アルキル基で置換されていてもよい窒素原子、酸素原子、硫黄原子を表す。〕

27. 一般式〔XVI〕で表されるアミド誘導体、その立体異性体及びその塩。

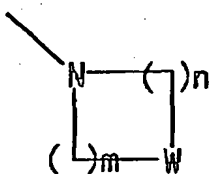


〔XVI〕

〔式中、環G、J、Kはそれぞれベンゼン環または含窒素芳香環を表す。R¹～

R^8 は同一でも異なってもよく、ハロゲン原子又は水素原子を表し、 $R^9 \sim R^{13}$ は同一でも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基又は低級アルキルアミノ基及びそれらの低級アシル体、低級ジアルキルアミノ基、環状アルキルアミノ基を表すか、又は R^9 と R^{10} 、若しくは R^{10} と R^{11} は一緒になって $-O(CH_2)_n$ 基(n は1、2又は3)を表す。 L_1 は CH_2 、 $CHOH$ 、 O のいずれか、 L_2 は CH_2 、 $CHOH$ 、 CH_2-CH_2 、 $CHOH-CH_2$ 、 $CH_2-CH_2-CH_2$ 、 $CHOH-CH_2-CH_2$ のいずれか、又は L_1 と L_2 で CH_2 、 $CHOH$ 、 $CH=CH$ を表す。 Y と Z はお互いに結合して $CH_2-CH_2-CH_2$ 又は $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$ を表すか、又は Y と Z はお互いに結合しないとき Y は水素原子を表し、 Z は低級アルキル基を表す。

但し $R^9 \sim R^{13}$ のいずれかが式〔E〕で表される環状アミノ基である場合、 $R^1 \sim R^8$ はハロゲン原子又は水素原子のいずれでもよいが、 $R^9 \sim R^{13}$ のいずれもが式〔E〕で表される環状アミノ基でない場合には、 $R^1 \sim R^8$ のいずれか1つないし2つがハロゲン原子であり他は水素原子を表すものとする。



〔E〕

〔式中、 n 、 m は1又は2を表し、 W は炭素原子、低級アルキル基で置換されていてもよい窒素原子、酸素原子、硫黄原子を表す。〕

28. $R^1 \sim R^8$ は同一でも異なってもよく、フッ素原子、塩素原子又は水素原子を表し、 L_1-L_2 が CH_2 、 CH_2-CH_2 のいずれかを表し、 Y と Z はお互い

に結合して $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ 又は $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ を表す、請求項26記載の5, 11-ジヒドロジアリール〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体及びその塩。

29. 環G, J, Kがいずれもベンゼン環である請求項28記載の5, 11-ジヒドロジアリール〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体及びその塩。

30. $\text{R}^1 \sim \text{R}^8$ は同一でも異なってもよく、フッ素原子、塩素原子又は水素原子を表し、 L_1-L_2 が CH_2 又は CH_2-CH_2 を表し、YとZはお互いに結合して $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ 又は $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ を表す、請求項27記載のアミド誘導体、その立体異性体及びその塩。

31. 環G, J, Kがいずれもベンゼン環である請求項30記載のアミド誘導体、その立体異性体及びその塩。

32. $\text{R}^9 \sim \text{R}^{13}$ は同一でも異なってもよく、水素原子、アミノ基又は低級アルキルアミノ基及びそれらの低級アシル体、低級ジアルキルアミノ基、環状アルキルアミノ基を表す、請求項29記載の5, 11-ジヒドロジアリール〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体及びその塩。

33. $\text{R}^9 \sim \text{R}^{13}$ は同一でも異なってもよく、水素原子、アミノ基又は低級アルキルアミノ基及びそれらの低級アシル体、低級ジアルキルアミノ基、環状アルキルアミノ基を表す、請求項31記載のアミド誘導体、その立体異性体及びその塩。

34. (R) - {[2 - (3-クロロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボニル)ピロリジン] - 1-イル} - 2 - (4-ジメチルアミノフェニル)エタノン、その立体異性体及びその塩。

35. (R) - 1 - [(4-ジメチルアミノフェニル)アセチル]ピロリジン-2-カルボン酸〔2 - (2-ブロモ-4-クロロベンジルオキシ)フェニル〕アミド、

その立体異性体及びその塩。

36. (R) - {[2 - (2 - フルオロ - 5, 11 - ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン - 5 - カルボニル) ピロリジン] - 1 - イル} - 2 - (4 - ピロリジノフェニル) エタノン、その立体異性体及びその塩。

37. (R) - 1 - [(4 - ピロリジノフェニル) アセチル] ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - (2 - ブロモ - 5 - フルオロベンジルオキシ) フェニル] アミド、その立体異性体及びその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05193

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D267/18, 413/04, 413/06, 413/14, A61K31/553, A61P1/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D267/18, 413/04, 413/06, 413/14, A61K31/553, A61P1/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2002
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2002	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 00/40570 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 13 July, 2000 (13.07.00), Full text & EP 1142884 A1 & US 2002/0099047 A1	1, 2, 4, 6-25 3, 5, 26-37
X A	EP 1020466 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 19 July, 2000 (19.07.00), Full text & WO 99/12925 A1 & CN 1278816 A & KR 2001023878 A	1, 2, 4, 6, 8, 10-25 3, 5, 7, 9, 26-37
X A	EP 889043 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 07 January, 1999 (07.01.99), Full text & WO 01/17980 A1 & CN 1213371 A & US 6127361 A	1, 2, 4, 6, 8, 10-25 3, 5, 7, 9, 26-37

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
02 September, 2002 (02.09.02)Date of mailing of the international search report
17 September, 2002 (17.09.02)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05193

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 01/17980 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 15 March, 2001 (15.03.01), Full text & EP 1219611 A1	1, 2, 4, 6, 8, 10, 11, 14, 17-37 3, 5, 7, 9, 12, 13, 15

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D267/18, 413/04, 413/06, 413/14, A61K31/553, A61P1/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D267/18, 413/04, 413/06, 413/14, A61K31/553, A61P1/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1992-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2002年
 日本国実用新案登録公報 1996-2002年
 日本国登録実用新案公報 1994-2002年

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 00/40570 A1 (AJINOMOTO CO., I	1, 2, 4, 6-25
A	NC.) 2000. 07. 13, 全文 & EP 1142884 A1 & US 2002/0099047 A1	3, 5, 26-37

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02. 09. 02

国際調査報告の発送日

17.09.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 幸司

4C

3127

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 1020466 A1 (AJINOMOTO CO., IN C.) 2000. 07. 19, 全文	1, 2, 4, 6, 8, 10-25
A	& WO 99/12925 A1 & CN 1278816 A & KR 2001023878 A	3, 5, 7, 9, 26-37
X	EP 889043 A1 (AJINOMOTO CO., IN C.) 1999. 01. 07, 全文	1, 2, 4, 6, 8, 10-25
A	& WO 01/17980 A1 & CN 1213371 A & US 6127361 A	3, 5, 7, 9, 26-37
X	WO 01/17980 A1 (AJINOMOTO CO., I NC.) 2001. 03. 15, 全文	1, 2, 4, 6, 8, 10, 11, 14, 17-37
A	& EP 1219611 A1	3, 5, 7, 9, 12, 13, 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05193

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D267/18, 413/04, 413/06, 413/14, A61K31/553, A61P1/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D267/18, 413/04, 413/06, 413/14, A61K31/553, A61P1/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2002

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2002 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 00/40570 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 13 July, 2000 (13.07.00), Full text & EP 1142884 A1 & US 2002/0099047 A1	1, 2, 4, 6-25 3, 5, 26-37
X A	EP 1020466 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 19 July, 2000 (19.07.00), Full text & WO 99/12925 A1 & CN 1278816 A & KR 2001023878 A	1, 2, 4, 6, 8, 10-25 3, 5, 7, 9, 26-37
X A	EP 889043 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 07 January, 1999 (07.01.99), Full text & WO 01/17980 A1 & CN 1213371 A & US 6127361 A	1, 2, 4, 6, 8, 10-25 3, 5, 7, 9, 26-37

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

 Date of the actual completion of the international search
 02 September, 2002 (02.09.02)

 Date of mailing of the international search report
 17 September, 2002 (17.09.02)

 Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05193

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 01/17980 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 15 March, 2001 (15.03.01), Full text & EP 1219611 A1	1, 2, 4, 6, 8, 10, 11, 14, 17-37 3, 5, 7, 9, 12, 13, 15

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07D267/18, 413/04, 413/06, 413/14, A61K31/553, A61P1/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07D267/18, 413/04, 413/06, 413/14, A61K31/553, A61P1/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1992-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2002年
 日本国実用新案登録公報 1996-2002年
 日本国登録実用新案公報 1994-2002年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 00/40570 A1 (AJINOMOTO CO., INC.) 2000.07.13, 全文	1, 2, 4, 6-25
A	& EP 1142884 A1 & US 2002/0099047 A1	3, 5, 26-37

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02.09.02

国際調査報告の発送日

17.09.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 幸司

4C

3127

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 1020466 A1 (AJINOMOTO CO., IN C.) 2000. 07. 19, 全文	1, 2, 4, 6, 8, 10-25
A	& WO 99/12925 A1 & CN 1278816 A & KR 2001023878 A	3, 5, 7, 9, 26-37
X	EP 889043 A1 (AJINOMOTO CO., IN C.) 1999. 01. 07, 全文	1, 2, 4, 6, 8, 10-25
A	& WO 01/17980 A1 & CN 1213371 A & US 6127361 A	3, 5, 7, 9, 26-37
X	WO 01/17980 A1 (AJINOMOTO CO., I NC.) 2001. 03. 15, 全文	1, 2, 4, 6, 8, 10, 11, 14, 17-37
A	& EP 1219611 A1	3, 5, 7, 9, 12, 13, 15